

Halkımızda koruyucu protein disfonksiyonlarının kardiyometabolik risk üzerine büyük etkisi ve cinsiyet farkı

Major influence of dysfunctions of protective serum proteins on cardiometabolic risk among Turks and gender difference

Dr. Altan Onat,¹ Gülay Hergenç,² Dr. Günay Can³

¹Türk Kardiyoloji Derneği; İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, ¹Kardiyoloji Anabilim Dalı, ³Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul; ²Yıldız Teknik Üniversitesi Biyoloji Bölümü, İstanbul

Türk yetişkinlerinde koroner kalp hastalığı (KKH) morbidite ve mortalitesinin diğer toplumlardan farklı biçimde yüksek olduğuna ilişkin TEKHARF Çalışması bilgisi, yakın zamanda daha güçlü biçimde doğrulanmıştır. Bu derlemede, anılan gözlemin altında yatan kandaki koruyucu proteinlerin işlevlerini yitirmesinin, hatta pro-enflamatuvar ve aterosjen niteliklere bürünmesi olayının, toplumumuzda metabolik sendrom (MetS) yaygınlığına eşlik eden dislipidemi, oksidatif süreç ve sistemik yangı sonucuna bağlanabileceği üzerinde duruldu. Koruyucu işlevlerinde bozukluk gözlemlenen proteinler yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) parçacıkları ile, bunun üzerinde yer alan apolipoprotein (apo) A-I, A-II ve C-III, ayrıca, adiponektin olup dünyada ilk kez genel nüfusta tarif edilmektedir. MetS, tip 2 diyabet ve KKH'den oluşan kardiyometabolik riskte, kanda C-reaktif protein (CRP), apoB, apoC-III, fibrinojen yüksekliği ve adiponektin düşüklüğü gibi yangı göstergelerinin rolü, bunların MetS'e dair ATP-III tanımından bağımsızlık oranı ve bunda cinsiyet farklılığı TEKHARF Çalışması'ndan çıkan yayınlara dayanarak açıklanmaktadır. Üstelik, adiponektin disfonksiyonu ve HDL parçacıkları ile ilgili proteinlerin koruyuculuk bozukluklarının halkımızda kardiyometabolik riski büyük ölçüde artırdığı, KKH riskini yetişkinlerimizin yarısında geleneksel risk faktörleri kadar veya daha fazla yükselttiği bildirilmektedir. Sigara içiciliğinin Türk kadınlarında, başta CRP olmak üzere, disfonksiyonlu apoA-I ve viseral yağ birikimi üzerine olumlu etkileri aracılığıyla, hipertansiyon, MetS ve diyabet gelişmesini azalttığına altı çizilmektedir. Olağanüstü önemi içeren bu bilgiler, orta yaşlı Türk yetişkinlerinde kalp-damar sağlığına ilişkin önlem ve tedavi stratejilerinde köklü değişikliklere hızla gidilmesi yolunda ilgili ve yetkililere ışık tutmaktadır.

Anahtar sözcükler: Apolipoprotein; kolesterol, HDL; koroner hastalık; enflamasyon; risk faktörü; cinsiyet faktörü; sigara içme.

Knowledge obtained from the Turkish Adult Risk Factor (TARF) study on higher morbidity and mortality rates compared to other populations from coronary heart disease (CHD) among Turkish adults has been confirmed recently with greater power. This review provides insight that the dysfunctions of the protective serum proteins, attaining pro-inflammatory and atherogenic features, may be attributed to atherogenic dyslipidemia, oxidative stress, and systemic inflammation associated with the high prevalence of metabolic syndrome (MetS) among Turks. The mentioned protective protein dysfunctions, firstly described in a general population to date, are high-density lipoprotein (HDL), apolipoprotein (apo) A-I, A-II, and apoC-III, apart from adiponectin. Based on published findings of the TARF study, this review discusses the role of inflammatory mediators such as elevated C-reactive protein (CRP), apoB, apoC-III, fibrinogen, and low adiponectin serum levels in cardiometabolic risk comprising MetS, type 2 diabetes, and CHD, the degree of independence of these mediators from the ATP-III-defined MetS, and the influence of sex. Moreover, it is emphasized that dysfunctions of adiponectin and protective proteins related to HDL particles increase not only cardiometabolic risk significantly but also CHD risk among half of Turkish adults in a magnitude similar to or greater than that associated with traditional risk factors. Also underlined is the observation that cigarette smoking reduces the risk in Turkish women for the development of hypertension, MetS, and diabetes by mediation of positive effects on dysfunctional apoA-I, visceral fat accumulation and, above all, CRP levels. This knowledge is of utmost importance and sheds light to authorities and those concerned on the necessity of urgent and radical modifications regarding strategies in prevention and management of cardiovascular health of middle-aged Turks.

Key words: Apolipoproteins; cholesterol, HDL; coronary disease; inflammation; risk factors; sex factors; smoking.

Geliş tarihi: 11.05.2009 Kabul tarihi: 23.06.2009

Yazışma adresi: Dr. Altan Onat, Nispetiye Caddesi, No: 37/24, 34335 Etiler, İstanbul.
Tel: 0212 - 351 62 17 e-posta: alt_onat@yahoo.com.tr

TEKHARF Çalışması'ndan edinilen gözlemler, metabolik sendromun (MetS) ATP-III öğeleri arasına dahil edilmeyen ve yangısal durum olarak açıklanan geniş bir komponentinin, Türk erkek ve kadınları arasında sendromun yapısı ve diyabet ile koroner kalp hastalığı riski açılarından çarpıcı farklılıklara parmak basmıştır. Yaygın olarak kullanılan ATP-III tanımı – modifiye olsun veya olmasın – C-reaktif protein (CRP), apolipoprotein (apo) B ve fibrinojen gibi yangı göstergelerini erkekte içermemekte, oysa bu üç yangı göstergesi Türk erkeğinde MetS'in bağımsız birer parçasıdır (ögesi) ve –CRP istisnasıyla– tip 2 diyabet ile koroner kalp hastalığını (KKH) MetS aracılığıyla belirlemektedir. C-reaktif proteinin kardiyometabolik risk üzerine bağımsız bir etkisi de vardır.^[1] Oysa Türk kadınında ATP-III tanımına göre MetS, üç yangı göstergesini içerdiği gibi, apoA-I ve diğer koruyucu proteinlerin fonksiyon bozukluğunu da içermektedir. CRP ve apo B'nin yalnız diyabet üzerine,^[2] fibrinojen^[3] ve adiponektin disfonksiyonunun da KKH riski üzerine abdominal obeziteden bağımsız etkileri varsa da, protein disfonksiyonu dahil, genelde kardiyometabolik risk üzerine olumsuz etkileri MetS aracılığıyla (Şekil 1).

Anılan protein disfonksiyonlarında apoA-I ile HDL-kolesterol arasındaki oranın apoA-I lehine yükselmesi, artmış yangının karinesi olarak alınabilir. Bu oranın yanı sıra, HDL-kolesterol düzeyinin yangı sürecinde yükselmesi, gerçekte MetS temsil eden duruma sahip bireyleri bu tanım dışına taşıması sorununu birlikte getirmektedir. Nihayet, gerek apo B'nin,^[2] gerekse kadında apoA-I konsantrasyonlarının sistolik kan basıncını (KB) yükseltici yönde katkıda bulunması^[4] cinsiyete özgü yangı-MetS ilişkisine ayrı bir boyut getirmektedir.

Yangı göstergeleriyle MetS arasındaki ilişki ve cinsiyet

MetS ATP-III tanımına, sonradan AHA/NHLBI'nin prediyabet eşiğini 100 mg/dl'ye çeken modifikasyonu yapıldı.^[5] Buna Türk erkekleri için bel çevresi ölçütünün 95 cm'ye çekilmesini ekleyerek,^[6] MetS tanımını kullanmaktayız. Kanda fibrinojen düzeyinin MetS için belirleyiciliği, başlangıçta ortalama yaşı 49±12 olan 2234 erkekle kadının ortalama 6.6 yıl izlemesinde araştırıldı.^[7] Başlangıçtaki MetS'li bireyler inceleme dışı bırakıldı. Fibrinojen düzeyleri, uygulanan hiçbir modelde kadınlarda MetS'yi öngörmezken, erkeklerde yaş, sigara ve MetS'nin beş komponentinin kapsadığı regresyon modelinde bile, düzeylerde 1 g/l artış başına 1.10

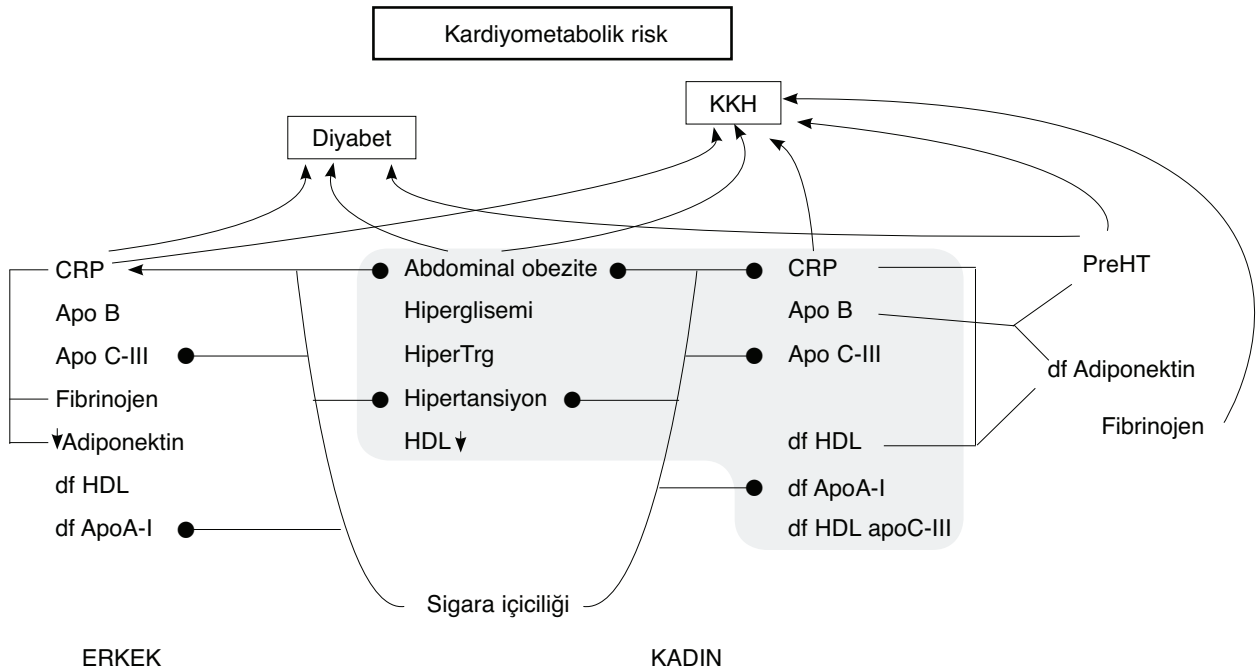
[%95 GA 0.99; 1.24] nispi riske karşılık gelmekteydi. Bir diğer analizde, artmış fibrinojen değerlerinin bel çevresi tarafından bağımsız olarak öngörülmediği saptandı.^[7] Demek ki, fibrinojen erkekte MetS'yi santral obeziteden bağımsız olarak belirleyen bir yangı unsuruydu.

Fakat KKH'yi öngörmeye kanda fibrinojen kadında bağımsız anlamlılık kazanıyor (1 g/l artış karşılığında RR 1.40; 95% GA 1.18; 1.66), erkekte KKH'yi MetS unsurlarından bağımsız biçimde öngörmüyordu.^[3]

Serum CRP düzeyinin MetS ile ilişkisi 2590 birey üzerinde öne dönük biçimde ortalama 4.3 yıllık takipte araştırıldı.^[1] Başlangıçtaki CRP konsantrasyonları aterojen dislipidemi ve hipertansiyonu bağımsız olarak öngördüğü gibi, yeni gelişen MetS'i de her iki cinsiyette 1.16'luk (%95 GA 1.02; 1.32) bir risk oranıyla öngördü. CRP düzeyi, erkekte değil, ama kadında prediyabetten (açlık glukozu >100 mg/dl) diyabete ilerlemeyi de 1.39'luk (%95 GA 1.21; 1.59) risk oranıyla öngördü. Burada KKH öngörüsüne de yer vermekte yarar var: CRP bel çevresinin de dahil olduğu yedi yerleşik risk faktörüne 1.18-katlık bir risk oranıyla anlamlı katkı yaptı. Böylece, CRP'nin Türk yetişkinlerinde kardiyometabolik riskin hem anlamlı bir öngördürücüsünü, hem de bunun için MetS öğelerine ek bir risk faktörünü temsil ettiği ve bu riskin kadınlık, sigara içme alışkanlığı ve apo B düzeylerinin etkilendiği sonucuna varıldı.

Serum apo B düzeylerinin MetS ile ilişkisi yine öne dönük biçimde 2348 bireyin ortalama 5.9 yıllık takibinde incelendi.^[2] Apo B konsantrasyonları 120 ve 95 mg/dl'lik sınırlardan ayrılan üç dilime bölündü. Lojistik regresyon analizinde, altdilime göre üstdilim yeni MetS gelişmesini – bel, CRP, fizik aktivite derecesi ve aile gelirinden bağımsız olarak - her iki cinsiyette 2 katlık (p<0.02), aterojen dislipidemi de neredeyse 3 katlık (p=0.001) nispi riskle öngörmekteydi. Kadınlarda apo B üst üçtebir dilimi ayrıca hipertansiyonu da bağımsız olarak (RR 1.71; 95% GA 1.001; 2.92), diyabeti de bel çevresi aracılığıyla öngörmekteydi. Yani, küçük yoğun LDL parçacıklarını yansıtan apo B konsantrasyonları, MetS'in yaygın olarak rastlandığı yetişkinlerde, bel çevresi ile CRP'den bağımsız olarak kardiyometabolik riskin anlamlı bir öngörücüsüdür. CRP ile apo B düzeylerinin diyabetle ilişkisi kadında (abdominal) obeziteden bağımsızdır.

Disfonksiyonlu adiponektinin kardiyometabolik riskle ilişkisi aşağıda ele alınmaktadır.



Şekil 1. Diyabet ve koroner kalp hastalığından (KKH) oluşan kardiyometabolik riske, metabolik sendromun (MetS) sürükleyişine ilişkin şema. MetS ATP-III komponentlerinin yanı sıra, yangı öğeleri ve disfonksiyonlu (df) serum proteinlerinin MetS ile (bağımsız) ilişkisine ve kardiyometabolik risk üzerine etkilerine, ayrıca sigara içiciliğinin çeşitli etmenler üzerine etkilerinde cinsiyet farklılıklarına işaret edilmektedir. ● - azaltıcı, ► artırtıcı etki. Apo B ile disfonksiyonlu adiponektinin kadında etkileşiminin sürüklediği prehipertansiyon (PreHT), diyabet ve KKH'ye yol açmaktadır.

Disfonksiyonlu "koruyucu" proteinlerle diyabet ve MetS ilişkisi ve cinsiyet

Kardiyometabolik riskten koruma işlevinin az veya geniş ölçüde yitirilmesi, hatta diyabetojen ya da aterojen niteliğe bürünme Türk yetişkinlerinde henüz sadece TEKHARF Çalışması'nda gösterilmiştir. Anılan proteinler özellikle HDL parçacığı ve bunun üzerindeki başlıca apoproteinlerden apoA-I, A-II ile apoC-III'tür^[4] (Onat A ve ark. Serum apolipoprotein C-III in HDL: a key diabetogenic risk factor among Turks [Diabet Med'de dikkate alınıyor.]).

Başlangıçtaki serumda apoA-I değerleri 2111 kişide şu sınırlar kullanılarak eşite yakın üç dilime bölündü: erkeklerde ≤ 1.12 ve > 1.35 g/l, kadınlarda ≤ 1.25 ve > 1.50 g/l. Üçtebir dilimlerinde 344, 358, 342 erkek ile 361, 346, 360 kadın bulunuyordu.^[4] Çoklu lineer regresyonda apoA-I düzeyi yaş, cinsiyet, alkol içimi, (ters olarak) sigara ve (kadında) sistolik KB ile anlamlı ilişki içindeydi. Ortalama 7.4 yıllık takipte yaş, beden kütle indeksi (BKİ), CRP, HDL-kolesterol ve lipit düşürücü ilaç ayarlamasından sonra, yüksek apoA-I dilimi diyabet gelişme riskini 1.98'lik (%95 GA 1.31; 3.0) nispi riskle öngördü. Yüksek apoA-I dilimi kadınlarda hipertansiyon ve KKH için de ilişki

gösterme eğilimindeydi. Böylece, diyabet riskini halkımızda, yaş, BKİ, CRP ve HDL-kolesterole ilaveten yüksek apoA-I değerlerinin de artırdığı ve MetS'e eşlik eden sistemik yangının apoA-I'i yangısal parçacıklara dönüştürebildiği sonucuna varıldı. Bu süreçte apoA-I'in küçük yoğun LDL parçacığı ile birleşmesinin rolü olabilir.

2004 yılında bir pilot çalışması olarak serum apoA-II düzeylerini ölçtüğümüz 193 yetişkinin ortalama dört yıllık izleminde, dokuz değişkeni içeren lineer regresyon analizinde, değerler HDL-kolesterolün yanı sıra, kompleman C3 ile anlamlı ilişkili, yani proenflamatuar etkinliğe sahip görüldü (Onat A ve ark. Anti-inflammatory dysfunctionality of apolipoprotein A-II levels: a 4-year follow-up study in an elderly Turkish sample [Henüz yayımlanmadı]). Lojistik regresyonda, HDL-kolesterol ile diğer bazı değişkenler için ayarlanınca, yüksek ($> 30 / > 33$ mg/dl) değerler alçak değerlere kıyasla her iki cinsiyette 1 SD artış karşılığında 3'ü aşan nispi risklerle insidan MetS ve tip 2 diyabeti öngördü. Prevalan ve insidan KKH için apoA-II değerlerinin anlamlı bir işlevi bulunmadı. Özetle, HDL parçacıklarıyla bağlantılı diğer bazı proteinlere benzer biçimde, serum apoA-II konsantrasyonlarının da yangından koruyacak bir işlev kusuruna dair kanıt

Tablo 1. 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'lik düzeyler koruyor
Ölüm geneli	Koruma yok	40-60 mg/dl'lik düzeyler koruyor

bulundu. Halkımızın kardiyometabolik riskindeki aşırılığa bu bulgu katkı yapmaktadır.

Bir diğer apoprotein, hem HDL, hem de trigliseritten zengin lipoprotein üzerindeki apoC-III'ün kardiyometabolik risk üzerine etkilerini, 2001 yılında ölçtüğümüz bireylerin ortalama 4.4 yıllık izleminde araştırdık. Toplam 802 bireyde, total apoC-III ile her iki fraksiyonu lineer biçimde alkol içiciliği ve ters yönde sigara içiciliği ile ilişki içindeydi; kadında ayrıca, kompleman C3 ve HDLapoC-III ile zayıfça ve apoA-I ile pozitif olarak ilişki gösterdi (Onat A ve ark. Serum apolipoprotein C-III in HDL: a key diabetogenic risk factor among Turks [Diabet Med'de dikkate alınıyor]).

İzlenenlerde, başlangıçtaki ilgili hastalıklar dışlandıktan ve cinsiyet, yaş, sigara, alkol içiciliği ve lipit düşürücü ilaç kullanımı için ayarlandıktan sonra, total veya HDL-dışı apoC-III yeni gelişen MetS'i 1.8'lik (%95 GA 1.35; 2.4) risk oranıyla öngördü. Yeni KKH gelişmesini, ayrıca sistolik KB, HDL-dışı apoC-III için ayarlayınca, 1.33'lük (%95 GA 1.04; 1.70) risk oranıyla öngördü. Bu oran, ilaveten HDL-dışı kolesterol için ayarlanınca, sınırda anlamlılığa zayıfladı. HDL- (veya total) apoC-III yeni gelişen diyabeti de (HR 1.65; %95 GA 1.27; 2.11), bel çevresi ve HDL-kolesterol için ayarlamadan sonra öngördü ve bel çevresinden bile daha iyi bir öngörücüyü temsil etti (Onat ve ark).

Sonuçta, serum total apoC-III bazı yangı göstergeleriyle pozitif olarak, sigara içiciliğiyle ise ters yönde lineer biçimde ilişki sergilemektedir. İşlev kusuru gösteren HDLapoC-III, yetişkinlerimizde tip 2 diyabet için bel çevresinden daha güçlü bir belirleyicidir. HDL-dışı apoC-III'ün MetS gelişmesini bağımsız olarak güçlü bir şekilde, insidan KKH'yi de lipit-dışı faktörlerden bağımsız olarak ılımlı bir şekilde öngördüğü sonucuna varıldı (Şekil 1).

İnsanda aterositenite ve enflamasyona karşı en fazla koruyucu işleve sahip HDL parçacıklarının da Türk yetişkinlerinde önemli kusurlar içerdiğine ilişkin kanıtlar elde ettik. Diyabetle ilgili kanıtlar burada, KKH ile ilgili gözlemler aşağıda sunulmaktadır. İki hedef noktası için de cinsiyet farklı biçimde

belirleyici bir etkendi. Başlangıçtaki orta yaşlı 3035 yetişkinimizdeki HDL-kolesterol düzeyleri, ilgi çekiçi biçimde, plazma fibrinojenle pozitif, CRP ile ters yönde ama zayıf biçimde ilişki gösterdi, açlık insülini ile ise ilişkili bulunmadı (Onat ve ark). Bu saptama yetişkinlerimizde HDL parçacıklarının yangı belirtecine karşı koruyuculuğunun azalmasının yanı sıra, fibrinojen gibi yangı belirtecine yaklaştığını da düşündürmektedir.

Tip 2 diyabeti dışlanmış katılımcılar ortalama 7.8 yıl süresince izlendi. HDL-kolesterol konsantrasyonları erkekleri diyabet riskine karşı korumuyordu. Kadınlarda, apoA-I üçtebir dilimlerinin de dahil olduğu ayarlamalar yapıldıktan sonra, HDL-kolesterolün orta düzeyleri (40-60 mg/dl) düşük düzeylere kıyasla diyabet riskinden (RR 0.57; %95 GA 0.36; 0.90) yarıya yakın koruyordu. Ancak, 60 mg/dl'nin üzerindeki değerler kadınları anlamlı şekilde korumuyor, bu değerlerdeki HDL parçacıklarının heterojen olduğu anlaşılıyordu;^[8] muhtemelen antienflamatuvar işlevi korunmuş olan HDL'ye sahip bireylerin yanında, bu özelliğini yitirmiş HDL'ye sahip kadınlar da mevcuttur (Tablo 1). Özetle, Türklerde HDL parçacıklarının kardiyometabolik riske karşı koruyuculuğu kısmen kusurludur ve cinsiyet bu eksikliği kısmen belirlemektedir. Olağanüstü önemi bulunan bu gözlemin, kronik subklinik yangı ortamından ileri gelmesi muhtemeldir. Hintlilerde de, HDL disfonksiyonunun koroner arter hastalık fazlalığının altında yatabileceğine dair güçlü şüpheler belirtilmiştir.^[9]

Yağ hücrelerinin ürettiği adiponektin, aterositenliğe ve yangıya karşı ve insülin duyarlılaştırıcı etkilere sahiptir. İnsanda koroner hastalıktan koruyuculuk konusunda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. ELISA yöntemiyle 1200 kişide belirlediğimiz serum total adiponektinin kesitsel analizinde, adiponektin insülin duyarlılaştırıcı özelliğini korumakla birlikte, obezite ölçütlerine paralel olarak azalmamaktaydı. Bel çevresi (veya BKİ) için çokdeğişkenli lineer regresyonda insülin ve kadında seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) anlamlı biçimde ilişkiliydi, ama adiponektin ilişki sergilemedi.^[10] Adiponektin için çokdeğişkenli lineer regresyonda, BKİ değil, insülin ve SHBG anlamlı biçimde ilişkiliydi. Erkeklerde HDL-kolesterol

veya CRP adiponektinin kovaryatlarıydı, ama kadında adiponektin bu parametrelerle değil, SHBG ile, BKİ ve insülin düzeyinden bağımsız olarak ilişki içindeydi. Özetlenirse, Türk yetişkinlerinde aşırı yağlanma ile adiponektin düzeyleri arasında bağıntı tutarsızdır ve serum adiponektin, obezite ile hiperinsülinemiden bağımsız olarak, yangı belirteçleri ve HDL-kolesterol ile yalnızca erkeklerde ilişki göstermekte, kadında SHBG'nin etkisiyle antienflamatuvar aktiviteleri zayıflamış bulunmaktadır.

Yüksek adiponektin değerleri kadını, obeziteden bağımsız olarak, diyabet ve hipertansiyondan korumakla birlikte, yüksek değerlerin Türk erkeğini korumadığını gözledik.^[11] Cinsiyete özgü olarak erkekte 8.3, kadında 10.6 µg/ml eşikleri ile iki eşit dilime böldüğümüz ve yaşa ayarladığımız adiponektinin düşük düzeylere kıyasla yüksek düzeyleri, kadınlarda diyabet (OR 0.55, p=0.01) ve hipertansiyon (OR 0.64, p=0.012) ile koruyucu yönde anlamlı ilişki içindeydi, ama erkekte değildi. Sigara içiciliği ile yüksek/düşük BKİ varlığı için ilave ayarlama yapılması, bu cinsiyet temelli ilişkiyi değiştirmedir. Serum adiponektinde artışın, menopozlu kadınlarda adiponektin degradasyonunda bozukluğun bir sonucu olabileceği bildirilmiştir.^[12]

Adiponektinin MetS ile ilişkisinde, her iki cinsiyette de düşük adiponektin ile yüksek BKİ anlamlı etkileşim gösterdi. Bununla birlikte, aynı sırada beş MetS komponentine ek olarak, adiponektin düşüklüğü sadece erkekte MetS ile ilişkili bulundu.^[11] Sonuç olarak, metabolik bozukluklarla bağlantılı olan kanda adiponektin konsantrasyonları antienflamatuvar veya antioksidatif işlev kusuru nedeniyle kardiyometabolik riskten korumada cinsiyet farklılıkları göstermektedir. Yalnız erkeklerimiz, obeziteden bağımsız olarak diyabetle ilişkili adiponektin disfonksiyonuna sahiptir. Bu kusur, erkekte daha hafif yangısal nitelikler kazanmış olan adiponektin düzeylerinde düşüklüğün, MetS öğelerinden bağımsız olarak MetS'in bir parçası olduğunu düşündürmektedir, aynen yukarıda kanda fibrinojen için açıkladığımız gibi. Oysa kadında, adiponektin azalması değil, temelde daha ağır disfonksiyona uğramış adiponektin üst çeyrek değerleri MetS öğelerinden bağımsız olarak MetS ile ilişkilidir (Şekil 1).

Disfonksiyonlu "koruyucu" proteinlerle KKH ilişkisi ve cinsiyet

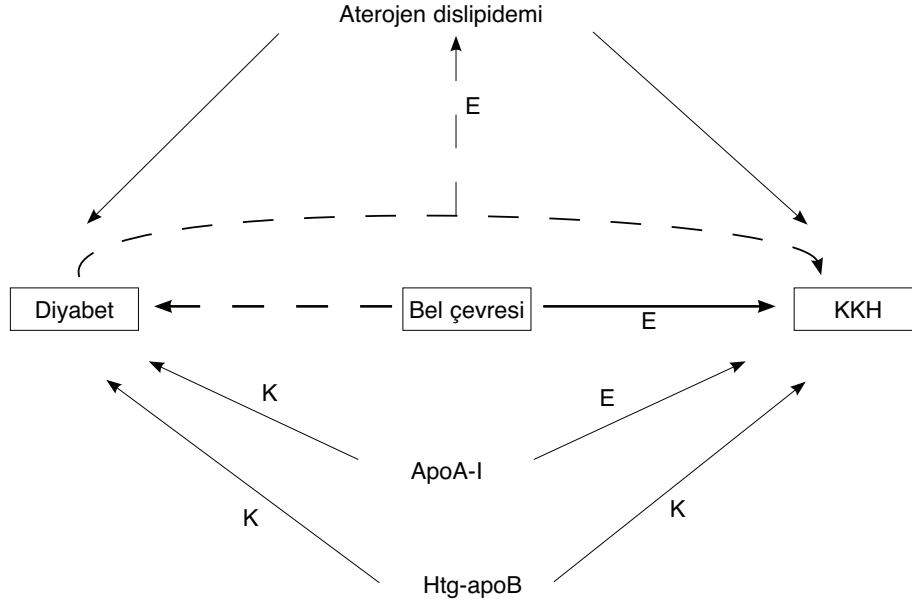
Bu husus özellikle HDL parçacığını ve onun esas apoproteinini apoA-I'i ilgilendirmektedir. Başlangıçta KKH bulunmayan orta yaşlı 3035 yetişkinimiz orta-

lama 7.8 yıl izlendi. HDL-kolesterolün KKH için nispi riski 1 SD, yani 12 mg/dl'lik artış için ifade edildi ve yaş, sigara, fizik aktivite derecesi, hipertansiyon, abdominal obezite, diyabet ve lipit düşürücü ilaç kullanımı için ayarlayınca, erkekleri gelecekteki KKH'den korudu (RR 0.80; %95 GA 0.69; 0.95). Korumanın boyutu diğer çeşitli popülasyonlarda epidemiyolojik çalışma veya "trial"larda elde edilmiş orana benzerdi. Kadınlarda ise, HDL-kolesterolün koruyucu etkisine dair bir işaret görülmedi: yaş, sigara, bel çevresi, hipertansiyon ve diyabetin katıldığı bir regresyon modelinde nispi risk 1.00 (%95 GA 0.99; 1.01) bulundu (Onat ve ark).

Yüksek apoA-I diliminin kadınlarda KKH için ilişki gösterme eğiliminde olduğuna^[4] yukarıda kısaca değinilmişti. Anlamlılığa ulaşmayan bu gözlem, hipertrigliseridemiyle birlikte giden dislipidemiler çerçevesinde anlamlılık kazanıyordu. ApoA-I'in oksidasyon sürecinde LDL-kolesterol ile bileşmeye girdiği (apoAI-LDL) ve bunun kesitsel bir çalışmada koroner arter hastalığını CRP'ye kıyasla daha sağlıklı öngördüğü yeni olarak bildirilmiştir.^[13] Buna benzer bir süreç yetişkinlerimizin bir bölümü için geçerli olabilir. Ayrıca, HDL-kolesterol düzeylerinde yüksekliğin kalp-damar hastalığından korumadığı iki yeni çalışmada –genel nüfusta olmasa da– yayımlanmış bulunmaktadır. Bunlardan iki ayrı prospektif çalışmayı kapsayan bir yayında, çok yüksek (>70 mg/dl) düzeyler ile HDL parçacık boyutunun yüksek kategorileri ve apoA-I kardiyovasküler riskle pozitif biçimde ilişki gösterdi.^[14] Diğer yayında HDL-kolesterol yüksekliğinin, kolesterol ester transfer protein (CETP) ve hepatik lipaz gen varyantlarıyla birlikteliğinde, koroner arter hastalığına karşı korumadığı bildirildi.^[15]

Hipertrigliseridemili dislipidemilerde apoA-I, adiponektin ve prehipertansiyon

Yüksek apoA-I düzeylerinin bindirdiği kardiyometabolik riskin, iki hipertrigliseridemili dislipidemi (düşük HDL-kolesterolü [aterojen dislipidemi, AD] veya artmış apoB'li [HTg+B]) ile bağlantılı olup olmadığı konusunu inceledik. Başlangıçta açlık trigliserit değerleri belirlenmiş 2676 kişi ortalama 7.4 yıl takip edildi. Aterojen dislipidemi yaş ayarlı diyabeti ve KKH'yi her iki cinsiyette anlamlı şekilde öngördüğü halde, HTg+B bu sonuçları sadece kadınlarda öngördü. Serum adiponektin erkekleri değişik şekilde koruma eğilimi gösterdi, kadınlarda diyabetten anlamlı korumakla birlikte, KKH riskinden korumadı. ApoA-I düzeyleri KKH riskini, modelde eşlik eden dislipidemi türüne bakmaksızın 1.18'lik (%95 GA



Şekil 2. Türk yetişkinlerinde kardiyometabolik riski etkileyen dört başlıca risk faktörüne ilişkin şema. Oklar, diyabet veya koroner kalp hastalığı (KKH) için her iki cinsiyette anlamlı rolü işaret etmektedir. Üzerlerindeki E ve K, etkinin yalnız erkek ya da kadında oluşunu temsil etmektedir. Kesintili çizgiler bel çevresinin aracılığını göstermektedir. Artmış apoB ile hipertrigliserideminin (Htg-apoB) kardiyometabolik riski yalnız kadınlarda belirlediği, bel çevresinin KKH riskini yalnız erkeklerde bağımsız belirlediği ifade edilmektedir. Erkeklerde KKH riski, bel çevresinden bağımsız olarak aterojen dislipidemi ve apoA-I tarafından bindirilirken, aterojen dislipidemi diyabet riski açısından bel çevresine kısmen aracılık etmektedir. Kadınlarda, dört faktörün hepsi de diyabet riskini bağımsız biçimde şekillendirmekte, KKH riski ise, bel veya apoA-I tarafından değil, daha çok dislipidemiler tarafından belirlenmektedir.

1.03; 1.39) bir risk oranıyla öngördü. Aterojen dislipidemi ile birlikte analize tabi tutulunca, apoA-I her iki cinsiyette diyabeti anlamlı olarak öngördü. Ama HTg+B ile birlikte analiz yapılıncaya, apoA-I diyabet için erkekte anlamlı olmayıp, yalnız kadında sınırdan anlamlılığa (RR 1.006; 95% GA 1.000; 1.012) ulaştı. Böylece, kadınlık-artmış apoB-adiponektini içeren üçlü bir etkileşim varlığı görüldü (Şekil 1 ve 2).

Prehipertansiyon (kan basıncı 120-139/80-90 mmHg) da Türk erkeğinde değil, kadınında bir etkileşime girip diyabet ile KKH gelişmesini anlamlı biçimde öngördüren (BKİ ayarlamasından sonra KKH için nispi risk 1.95; %95 GA 1.04; 3.66) bir durumdur.^[16] Serum adiponektinin apo B ile (bel çevresi ile bazı metabolik parametrelerden bağımsız olarak) yalnız kadınlarda lineer biçimde ilişki içinde olduğunu^[10] gözlemlememiz üzerine, şu hipotezi öne sürmekteyiz. Adiponektin ile küçük-yoğun LDL parçacıklarının yalnız kadınlarda etkileşim yapması, endotel disfonksiyonu aracılığıyla prehipertansiyona yol açmaktadır. Anılan gözlem, Alman veya diğer Batı toplumlarındakinin aksine, Türk kadınlarının

erkeklerden daha yüksek kan basıncına sahip olmasını^[17] kısmen açıklamaktadır.

Özetle, yetişkinlerimizde apoA-I düzeylerinin yüklediği kardiyometabolik riskin hipertrigliseridemili dislipidemilerden kısmen bağımsız olduğu sonucuna varıldı. HTg+B sadece, adiponektinin antiaterojen vasıfları hayli bozulmuş olan kadınlarımızda atero-jendir. Kardiyometabolik risk için kadınlık-artmış apoB-adiponektini içeren üçlü bir etkileşimin rol oynadığı gözlemlenmektedir.

Türklerde MetS tanımını apoA-I ve HDL disfonksiyonları etkiliyor

Metabolik sendromun başlıca beş unsurundan biri, bilindiği gibi, düşük HDL-kolesteroldür. TEKHARF Çalışması'nda ATP-III tanımına göre HDL-kolesterole MetS'li erkek ve kadınların %89'unda, TEKHARF tanımına göre erkeklerin %87'sinde, ama kadınların sadece %80'inde rastlanmıştır.^[18] Beş kadından birinde MetS tanımında HDL-kolesterol 50 mg/dl veya üzerindedir. Bu, diğer öğeler itibarıyla tanıma giren kadınların önemli bir bölümünde disfonksiyon-

lu HDL parçacıklarının varlığına işaretler. Ayrıca, MetS'li 2007 kadın veya erkekte hipertrigliseridemi KKH'yi (1.8'lik RR ile) abdominal obeziteden bağımsız ve anlamlı olarak öngörmekte, ama (<40/45 mg/dl'lik) HDL-kolesterol düşüklüğü öngörmemekteydi.^[18] Bu da göbeklilik, trigliserit yüksekliği ve artmış kan basıncının MetS tanımlı Türk erişkininde KKH'nin bağımsız belirleyicileri olduğunu, HDL-kolesterol düzeyinde düşüklüğün yükseklikten pek farklı belirleyicilik hüviyetine bürünmediğini göstermektedir. Bu açıklamalar hep MetS tanımlı kişiler için geçerlidir, MetS'e yakalanmamış kişiler için değil; zira MetS bulunmayan erkeklerimizde HDL-kolesterol düşüklüğünün bağımsız olarak KKH'den koruduğunu bilmekteyiz (Onat ve ark). Bu gözlemde, HDL parçacıklarının MetS'in aşırı oksidatif sürecinde bozulma eğiliminde olduğunun delilidir. Öte yandan, MetS'in yaygın olduğu toplumlarda, tanımda HDL-kolesterol düşüklüğünü bir sayısal ölçüt olarak kullanmanın isabetinin hayli kusurlu olabileceğinin altını çizmektedir.

Bizim gibi, koruyucu protein disfonksiyonu yaygın olan bir toplumda, apoA-I düzeyleri ve bunun HDL'ye oranı da MetS'i gerçekçi biçimde tanımlamayı fevkalade güçleştirmekte ve hatta, sendromun gelişmesini kolaylaştırdığı halde, her iki cinsiyette zahiren koruyucu kimlik taşıdığı algısına vardırılabilmektedir.^[19] Şöyle ki, 1601 erkekle kadında yaş, sigara içimi, apoE genotipi, apoB ve apoA-I düzeylerinin katıldığı bir lojistik regresyonda, apoA-I düzeyleri erkekte diyabet olasılığından korumadığı (33 mg apoA-I artışı karşılığında RR 1.00; %95 GA 0.82; 1.2) ve kadında bu olasılığı artırdığı (RR 1.30; %95 GA 1.04; 1.63) halde, MetS olasılığından her iki cinsiyeti de anlamlı biçimde koruyucu görünmekteydi.^[19]

Bu zahiri çelişki, dislipideminin sık rastlandığı diyabetin dislipideminin niceliğiyle tanımlanmamasına karşılık, MetS'in bizatihi trigliserit ve HDL-kolesterol ölçütleriyle tanımlanmasından ileri gelebilmektedir. Oksidatif stresi olmayan bireylerde, işlevi normal ama miktarı düşük olan HDL-kolesterol ve apoA-I –orta ya da yüksek trigliserit ile birlikte– doğru MetS sınıflamasına yol açar. Oysa, oksidatif stresli bireylerde disfonksiyonlu apoA-I üst tertili ve (benzer şekilde disfonksiyonlu) HDL, serum trigliseritlerle birlikte yükselip daha çok 'MetS yok' biçiminde yanlış sınıflamaya sürükleyebilir. Böyle bir örnekte, aşırı oksidasyon ortamında yüksek trigliserit ve apoA-I düzeyleri diyabeti kolaylaştırıcı nitelik taşır, halbuki gerçek apoA-I konsantrasyonlarının MetS'ten (görünürde) koruduğu yanılığına varılır.

ApoA-I düzeyinin HDL'ye oranı (mg/dl olarak ifade edildiğinde kadında >3.0, erkekte >3.25/3) kanımızca MetS veya diyabet gelişmesinin bir belirleyicisidir. Bu konuda çalışmalarımız sürmektedir.

'Türklerde HDL düşük mü, değil mi?' tartışmasına uzlaş

On ila 15 yıl önce Türk Kalp Çalışması'nda ortaya atılan^[20] ve TEKHARF Çalışması'nca desteklenen^[21] olgu, yetişkinlerimizin düşük HDL-kolesterol düzeylerine sahip olduğu keyfiyeti idi. Bu durumun geniş ölçüde kalıtsal kökenli olduğu^[20] ya da MetS'in yaygınlığına veya çevresel faktörlere bağlanabileceği^[21] öne sürülmüştü. Son altı yılda daha küçük sayıdaki katılımcıyı içeren birçok çalışma,^[22,23] toplumumuzda HDL-kolesterol düzeylerinin düşük olmadığını açıklamış ve ilk hipotezin geçerliliğinin sorgulanması gerektiğini vurgulamıştı.

Bu yazıda bildirdiğimiz birkaç bulgu, ikinci görüşü değil, birinci görüşü desteklemektedir; ikinci görüşün hipertansiyon, diyabet ve KKH'ye yakalanmış bireylerimizde geçerliliğini teslim etmenin de haklı olduğunu düşünmekteyiz. İlk görüş sahiplerinin toplumun sağlıklıları ve geneli için bilgi ürettiklerini, buna karşılık ikinci görüş sahiplerinin anılan hastalıklı bireyleri inceleme sonucu –daha düşük değil– daha yüksek HDL-kolesterol düzeyleriyle karşılaştığını ifade edebiliriz. Nüfusumuzun yaşlanmasına eşlik eden (ve disfonksiyon ihtimaliyle kaygı verici bulduğumuz) HDL-kolesterol düzey yükselmesi olayını da hatırdan çıkarmamak gerekir.

HDL-kolesterol düzey düşüklüğünün halk sağlığında önceleri yarattığı endişe verici klinik etki, ne yazık ki, giderilmiş olmuyor; kökeni bir ölçüde genetikten çok çevresel ortama kaymayla birlikte, belirli bir kesimde "normal" görünen düzeylerin fonksiyonel heterojenliği temsil ettiği ve rehavete hiç kapılmamız gerektiği anlaşılıyor.

Yüksek HDL-kolesterol konsantrasyonlarına gereğinden fazla güvenmemek isabetlidir; bu durumda kardiyometabolik risk değerlendirmesinde diğer risk faktörleri dikkate alınarak yararlanılabilir. Örneğin, analizlerimize göre, eşlik eden trigliserit düzeyinin >150 mg/dl bulunması, yüksek konsantrasyonlu HDL'nin disfonksiyonlu sayılmasına, aksi durumda çok muhtemelen işlev kusuru sergilemediğine işaretler. Bu bulgular, CETP inhibitörleri, niacin, rekombinant HDL veya apo-mimetik peptitler^[24] kullanarak HDL parçacıklarının işlevini düzeltmek üzere yeni araştırmalara ihtiyacın altını çizmektedir. Nihayet, bu yangı-ilişkili HDL aktivitelerindeki cinsiyet farkının

altında yatabilecek hormon mekanizmalarının da daha iyi araştırılması gerekmektedir.

Disfonksiyonlu “koruyucu” proteinlerin etkisi

Yüzyılın dönümünde Türk erişkinlerinin yüksek KKH morbidite ve mortalitesi barındırdıkları TEKHARF Çalışması'nda öne sürülmüştü. Bu, iki bulguya dayanıyordu: a) 45-74 yaş kesiminde yıllık koroner mortalitenin binde 6 dolayında bulunması ve Avrupa ülkelerinde başı çekmesi,^[25] b) gözlemlenen KKH gelişmesinin, Framingham risk skoruyla (FRS) geleneksel risk faktörleri durumuna göre beklenen gelişmeden çok daha fazla bulunması.^[26] Sonucu tür inceleme konusu, ilkinden sekiz yıl sonra daha büyük bir istatistikî güce kavuşan bir TEKHARF kohortunda, 3027 kişinin ortalama 7.24 yıl takibinde öne dönük biçimde yeniden araştırıldı.

Risk faktörleri durumuna göre beklenen yıllık KKH gelişmesi 24.7 iken, bunun 2.2 kat fazlası oranında gözlemlendi. Framingham risk skorunun cinsiyete özgü 1/5 dilimlerinde erkeklerde insidan KKH olayları alt üç dilimde beklenene yakinken, iki üst dilimde sert bir şekilde artarak beklenenin iki katını aştı (Onat A ve ark. High absolute coronary disease risk among Turks: involvement of risk factors additional to traditional ones [Int J Epidemiol'de dikate alınıyor]). Kadınlarda iki alt dilimde KKH beklenene yakın oranda gelişirken, üç üst dilimde beklenenin 2.7 katını buldu. Anılan yüksek risk dilimlerinde bireyler tipik olarak abdominal obezite ve apoA-I disfonksiyon kanıtı sergiliyordu. Erkekler HDL-dışı ve total apoC-III, apoB, trigliserit düzeylerinde yükseklik ve, muhtemelen, adiponektin disfonksiyonuna sahipti. Kadınlarda CRP KKH'nin bağımsız bir öngörücüsü idi, HDL-kolesterol tarafından koruyuculuk eksikliği ve apoC-III disfonksiyonu kanıtı gözlemlendi. Artmış risk dilimlerinde gözlemlenen KKH risk fazlalığı, Framingham modelinin içermediği faktörlere, temelde santral obezite ve bununla ilgili HDL, apoC-III, A-I ile adiponektin disfonksiyonlarına bağlandı (Onat ve ark).

“Koruyucu” proteinlerdeki disfonksiyonun etkileri kalp-damar ve metabolik sağlığımız için muazzamdır. Sorunun boyutu açısından şu tahminleri yapmakta yarar vardır. Tutucu tahminlerle halen erkek ve kadınlarımızda yıllık KKH insidansı sırasıyla 240 bin ile 150 bin olduğundan, 90-110 bin erkekle 70-90 bin kadında her yıl yeni ölümcül veya ölüme sürüklemeyen KKH gelişmesi, geleneksel risk etmenleri dışındaki faktörlere bağlanabilir.

Koruma ve tedavi stratejileri –bilinenlerin dışında– erkekte göbeklilik, kadında genel şişmanlığa

ilişkin “salgın”ın durdurulması ve geri dönüştürülmesi için önlemleri, şimdiye kadar uygulananlardan çok daha ağırlık ve ısrarla içermeli. Şişmanlık ile sigara içiciliği arasındaki sağlık etkilerinin dengesi, çoğu Batılıya kıyasla, Türklerde çok farklı olduğundan, sigaraya karşı kampanyalar ülkemizde kadınları dışlayıp muhatap almamalı, çünkü onlarda sigaranın kalp-damar dışı zararlarına kıyasla, şişmanlığın genel sağlık zararları birkaç kat daha fazladır. Sigara içiciliğinin her iki cinsiyette kanda apoC-III düzeyini,^[27]abdominal obezite,^[6,28] hipertansiyon,^[29] MetS ve diyabet^[30] gelişmelerini azalttığı, kadınlarda CRP düzeyi,^[1] heparin öncesi lipoprotein lipaz kitlesi^[31] ve viseral yağ birikimi^[32] üzerine olumlu etki yaptığı, KKH'yi de anlamlılığa ulaşmayan biçimde azalttığı TEKHARF Çalışması'nda açık olarak gösterilmiştir. Nikotin, endotelde asetilkolinergik reseptörleri kullanılarak, eNOS'un aktive edilmesini düzenleyen bir mekanizmayı temsil eden Akt yoluyla eNOS fosforilasyonunu artırmak suretiyle, enflamasyon, iskemi gibi ortamlarda anjiyogenezi uyarmaktadır.^[33] Şişman olmayan Japon erkeklerinde ılımlı miktarda sigara içmenin öne dönük izlemde tip 2 diyabet riskini azalttığı^[34] bildirilmiştir. Disfonksiyonlu “koruyucu” proteinleri bulunan bireylerde, ilave biyomedikal ve biyokimyasal araştırmalara süratle gereksinim vardır.

Sonuç olarak, düşük düzeyli sistemik yangı, aşırı oksidatif süreç, hipertrigliseridemili dislipidemiler ve MetS ortamında, kanda dolaşan koruyucu proteinlerin aktiviteleri ciddi biçimde azalıp bozulmaktadır; bunun Türk yetişkinlerinde KKH olayları üzerine etkisi geleneksel risk faktörlerinininki kadar veya daha büyüktür.

Teşekkür

TEKHARF Çalışması'nı yıllar boyunca destekleyen Türk Kardiyoloji Derneği'ne ve ilaç şirketlerinden, özellikle AstraZeneca, Novartis, Pfizer ve SanofiAventis'e teşekkür borçluyuz. T.C. Sağlık Bakanlığı'na verdiği lojistik destekleri için şükranlarımızı sunarız. Tarayıcı hekimlere çalışmalarından dolayı takdirlerimizi açıklarız.

KAYNAKLAR

1. Onat A, Can G, Hergenç G. Serum C-reactive protein is an independent risk factor predicting cardiometabolic risk. *Metabolism* 2008;57:207-14.
2. Onat A, Can G, Hergenç G, Yazıcı M, Karabulut A, Albayrak S. Serum apolipoprotein B predicts dyslipidemia, metabolic syndrome and, in women, hypertension and diabetes, independent of markers of central

- obesity and inflammation. *Int J Obes* 2007;31:1119-25.
3. Onat A, Hergenç G. Erişkinlerimizde plazma C-reaktif protein, fibrinojen ve kompleman C3 düzeyleri ve anlamı. In: Onat A, editör. TEKHARF 2009: Türk halkının kusurlu kalp sağlığı - Sırrına ışık, tıbbı önemli katkı. İstanbul: Cortex İletişim; 2009. s. 163-73.
 4. Onat A, Hergenç G, Bulur S, Uğur M, Küçükduymaz Z, Can G. The paradox of high apolipoprotein A-I levels independently predicting incident type-2 diabetes among Turks. *Int J Cardiol* 2009 (Jan 24 Epub) doi:10.1016/j.ijcard.2008.12.066.
 5. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433-8.
 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, Özhan H, Erbilin E, Albayrak S, Küçükduymaz Z, Can G, et al. Independent prediction of metabolic syndrome by plasma fibrinogen in men, and predictors of elevated levels. *Int J Cardiol* 2009;135:211-7.
 8. Onat A, Can G, Ayhan E, Kaya Z, Hergenç G. Impaired protection against diabetes and coronary heart disease by high-density lipoproteins in Turks. *Metabolism* 2009 (Jul 1 Epub) doi:10.1016/j.metabol.2009.05.004.
 9. Dodani S. Excess coronary artery disease risk in South Asian immigrants: can dysfunctional high-density lipoprotein explain increased risk? *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:953-61.
 10. 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.
 11. Onat A, Hergenç G, Can G, Küçükduymaz Z. Serum adiponectin confers little protection against diabetes and hypertension in Turkish men. *Obesity* 2009; 17:564-70.
 12. Matsubara M, Namioka K, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with low-grade C-reactive protein elevation. *Eur J Endocrinol* 2003; 148:657-62.
 13. Ogasawara K, Mashiba S, Hashimoto H, Kojima S, Matsuno S, Takeya M, et al. Low-density lipoprotein (LDL), which includes apolipoprotein A-I (apoAI-LDL) as a novel marker of coronary artery disease. *Clin Chim Acta* 2008;397:42-7.
 14. van der Steeg WA, Holme I, Boekholdt SM, Larsen ML, 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.
 15. van Acker BA, Botma GJ, Zwinderman AH, Kuivenhoven JA, Dallinga-Thie GM, Sijbrands EJ, et al. High HDL cholesterol does not protect against coronary artery disease when associated with combined cholesteryl ester transfer protein and hepatic lipase gene variants. *Atherosclerosis* 2008;200:161-7.
 16. 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.
 17. 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.
 18. Onat A, Kömürcü-Bayrak E, Can G, Küçükduymaz Z, Hergenç G, Erginel-Ünaltuna N. Apolipoproteins A-I positively associated with diabetes in women independently of apo E genotype and apo B levels. *Nutrition* 2009 (in press).
 19. Can G, Schwandt P, Onat A, Hergenç G, Heiss GM. Body fat measures, dyslipidemia, blood pressure and effects of smoking among German vs Turkish men and women. *Turk J Med Sci* 2009 (in press).
 20. Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z, Dawson-Pepin J, Langlois AM, Cheung V, et al. Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1995;36:839-59.
 21. Onat A, Hergenç G, Uzunlar B, Ceyhan K, Uyarel H, Yazıcı M, et al. Determinants of HDL-cholesterol and its prediction of coronary disease among Turks. [Article in Turkish] *Türk Kardiyol Dern Arş* 2003; 31:5-13.
 22. Kabakçı G, Koylan N, Kozan O, Büyüköztürk K, İlerigelen B; ICEBERG Investigators. Evaluation of the metabolic syndrome in hypertensive patients: results from the ICEBERG Study. *J Cardiometa Syndr* 2007; 2:168-73.
 23. Uzunlulu M, Oğuz A, Tigen K. High-density lipoprotein cholesterol in coronary artery disease patients: is it as low as expected? *Anadolu Kardiyol Derg* 2005; 5:268-70.
 24. Kontush A, Chapman MJ. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacol Rev* 2006;58:342-74.
 25. Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001;156:1-10.
 26. Onat A, Uysal Ö, Hergenç G. Assessment of the cohort of the Turkish Risk Factor Study with Framingham Risk Function: an additional indicator of the high absolute coronary risk among Turks. [Article in Turkish] *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001;29:208-14.
 27. Onat A, Hergenç G, Sansoy V, Fobker M, Ceyhan K,

- Toprak S, et al. Apolipoprotein C-III, a strong discriminant of coronary risk in men and a determinant of the metabolic syndrome in both genders. *Atherosclerosis* 2003;168:81-9.
28. Onat A, Sarı İ, Hergenç G, Yazıcı M, Uyarel H, Can G, 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;56:348-56.
29. Onat A, Uğur M, Hergenç G, 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.
30. Onat A, Özhan H, Esen AM, Albayrak S, Karabulut A, Can G, et al. Prospective epidemiologic evidence of a "protective" effect of smoking on metabolic syndrome and diabetes among Turkish women-without associated overall health benefit. *Atherosclerosis* 2007;193:380-8.
31. 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.
32. Onat A, Ayhan E, Hergenç G, Can G, Barlan MM. Smoking inhibits visceral fat accumulation in Turkish women: relation of visceral fat and body fat mass to atherogenic dyslipidemia, inflammatory markers, insulin resistance, and blood pressure. *Metabolism* 2009;58:963-70.
33. Heeschen C, Weis M, Aicher A, Dimmeler S, Cooke JP. A novel angiogenic pathway mediated by non-neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *J Clin Invest* 2002;110:527-36.
34. 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.