

Türk yetişkinlerinde bilirubin düzeyleri insülin direnci ve obezite ile ters ilişki içinde, metabolik sendromla ise ilişkili değil

Serum bilirubin levels in Turkish adults show inverse relation with insulin resistance and overall obesity, without association with metabolic syndrome

Dr. Altan Onat,^{1,2} Dr. Hakan Özhan,³ Dr. Ahmet Karabulut,⁴
Dr. Sinan Albayrak,³ Dr. Günay Can,⁵ Dr. Gülay Hergenç⁶

¹Türk Kardiyoloji Derneği, İstanbul; İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ²Kardiyoloji Anabilim Dalı,

⁵Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul; ³Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Düzce;

⁴Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul;

⁶Yıldız Teknik Üniversitesi Biyoloji Bölümü, İstanbul;

Amaç: Bu çalışmada, halkımızda serum bilirubin düzeyleri ile insülin direnci (İD), metabolik sendrom (MS) veya bileşenleri ve koroner kalp hastalığı (KKH) arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

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

Bulgular: Ortanca yaşı 53 olan örnekleme erkeklerin %46'sında (n=235), kadınların %46.8'inde (n=253) MS tanısı kondu. Ortalama bilirubin konsantrasyonu erkeklerde 0.59 ± 0.34 mg/dl, kadınlarda 0.53 ± 0.34 mg/dl bulundu ($p=0.004$). Bilirubin düzeyleri, serum toplam protein, albümin, testosteron, yaş, diyastolik kan basıncı, kreatinin ve folik asit ile doğrusal; sigara içme durumu, İD (log HOMA) ve beden kütle indeksi ile ters yönde anlamlı korelasyon gösterdi. HDL-kolesterol açısından yalnız erkeklerde korelasyon görüldü. Bu etkenlerden obezite, İD (ters yönlü) ve diyastolik basınç bilirubin düzeyinin önde gelen bağımsız belirleyicileriydi. Lojistik regresyon analizinde, bilirubin alt çeyrek dilimi (≤ 0.34 mg/dl) İD ile ilişkili (odds oranı: 1.91; %95 GA: 1.14-3.18) bulundu; bu ilişki kadınlarda da anlamlıydı (odds oranı: 2.43; %95 GA: 1.21-4.88). Bilirubin düzey düşüklüğü KKH ve MS ile anlamlı ilişki göstermedi.

Sonuç: Yetişkinlerimizde, MS'nin santral obeziteyle ilişkili öğeleri değil, İD varlığı bilirubin düzeylerindeki azalmayla ilişkilidir. Kadınlarda daha belirgin olan bu ilişki, serum bilirubininin antioksidan işlevi bulunduğu yönündeki görüşü desteklemektedir.

Anahtar sözcükler: Bilirubin/kan; koroner hastalık; insülin direnci; metabolik sendrom X; obezite; cinsiyet faktörü.

Objectives: We investigated serum bilirubin levels and their association with insulin resistance (IR), metabolic syndrome (MS) or its components, and coronary heart disease (CHD) among Turkish adults.

Study design: Serum bilirubin concentrations were measured in 1,052 male and female participants of a representative cross-sectional Turkish cohort living in the Marmara and Middle Anatolia regions. Metabolic syndrome was defined by modified criteria of the Adult Treatment Panel III.

Results: The median age of the cohort was 53 years. Metabolic syndrome was identified in 235 males (46%) and 253 females (46.8%). The mean serum bilirubin concentration was 0.59 ± 0.34 mg/dl in males, and 0.53 ± 0.34 mg/dl in females ($p=0.004$). Serum bilirubin levels showed significant positive correlations with serum protein, albumin, testosterone, age, diastolic blood pressure, creatinine, and folic acid, and inverse correlations with smoking, body mass index, and IR. Serum bilirubin was correlated with HDL-cholesterol only in males. Of these factors, obesity, IR (inversely), and diastolic blood pressure were the main independent covariates of serum bilirubin. Logistic regression analysis showed that IR was significantly associated with the bottom quartile of bilirubin (≤ 0.34 mg/dl) (OR: 1.91; 95% CI: 1.14-3.18), with a stronger association only in females (OR: 2.43; 95% CI 1.21-4.88). Bilirubin levels were not in significant association with CHD and MS.

Conclusion: Insulin resistance, but not MS components related with central obesity, was associated with low levels of serum bilirubin in Turkish adults. This relation is more prominent among females and supports the hypothesis that serum bilirubin possesses antioxidant function.

Key words: Bilirubin/blood; coronary disease; insulin resistance; metabolic syndrome X; obesity; sex factors.

Geliş tarihi: 13.07.2006 Kabul tarihi: 03.11.2006

Yazışma adresi: Dr. Altan Onat, Nispetiye Caddesi, No: 37/24, 34335 Etiler, İstanbul.
Tel: 0212 - 351 62 17 Faks: 0212 - 221 17 54 e-posta: alt_onat@yahoo.com.tr

Bilirubinun yıllar boyu hem katabolizması sonucunda oluşan bir son atık ürünü olduğu düşünülmüştür. Ancak, son çeyrek asırda yapılan çalışmalar sonucunda bilirubinun sadece bir atık ürün olmadığı, fizyolojik yollarla oluşan güçlü bir antioksidan olduğu ve bu etkisiyle ateroskleroz, koroner arter hastalığı ve inflamasyonda koruyucu rol oynadığı gösterilmiştir.^[1-3] Yine bilirubinun oksidatif metabolitlerinin, reperfüzyon tedavisi almış akut miyokard infarktüsü ve kalp yetersizliği hastalarında arttığı gösterilmiştir.^[4] Bilirubin, aterosklerotik plak oluşumunun en önemli safhalarından biri olan LDL peroksidasyonunu engellemektedir ve bu etkisiyle ateroskleroz riskini azaltabilir.^[5] Son yıllarda yapılan çalışmalar, bilirubinun antioksidan özelliğinin yanı sıra, inflamasyonun önemli basamaklarından VCAM-1 bağımlı intima altına lenfosit göçünü engellediği gösterilmiştir.^[6] Bu özellikleri sayesinde, bilirubinun koroner kalp hastalığı (KKH) ve ilişkili riskleri azaltan bir fizyolojik savunma ajanı olduğu anlaşılmıştır. Yakın zamanda yayınlanan iki çalışmada, artmış kardiovasküler riskle doğrudan ilişkili olan ve ateroskleroz yaygınlığının invaziv olmayan bir belirteci sayılan karotis intima media kalınlığı ile serum bilirubin düzeyleri arasında ters anlamlı ilişki saptanmıştır.^[7,8] Erdoğan ve ark.^[8] tarafından yapılan yeni bir çalışmada, endotel disfonksiyonun invaziv olmayan göstergesi kabul edilen akım-aracılıklı brakial arter vazodilatasyonu bozukluğu ile düşük serum bilirubin düzeyleri arasında ilişki ortaya konmuştur. Kesitsel ve ileriye dönük birkaç çalışmada da, serum bilirubin düzeylerindeki düşüklüğün artmış kardiovasküler riskle ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[9-15]

Bu bilgilerin varlığına rağmen, bilirubin düzeylerinin insülin direnci (İD), metabolik sendrom (MS) ve bileşenleri ile ilişkisi yeterince araştırılmamıştır. Serum bilirubin düzeyinde azalma sonucunda ortaya çıkabilecek kardiovasküler riskin farklı etnik gruplarda araştırılması uygundur. Metabolik sendrom sıklığının yüksek olması^[16] nedeniyle, Türk yetişkinleri bu araştırma için uygun bir örnektir. Bu kesitsel çalışmada, TEKHARF katılımcılarında serum bilirubin düzeyleri ile MS veya İD arasında bağımsız bir ilişki olup olmadığı ve eşlik eden KKH olasılığı araştırıldı.

ÖRNEKLEM VE YÖNTEMLER

Çalışma örneklemini, 1990 yılından başlayarak ne-redeyse her iki yılda bir, ülkenin tüm coğrafi bölgelerini içerecek şekilde yapılan, yetişkinlerimizde kalp hastalığı ve risk faktörlerinin sıklığına yönelik ve TEKHARF kısa adıyla bilinen çalışmanın kohortundan alınmıştır.^[17] Örneklem ile ilgili ayrıntılar daha

önce tarif edilmiştir.^[18] Kohortun son takibi 2005 yılı yazında, Türkiye nüfusunun yaklaşık yarısının yerleşik olduğu İç Anadolu ve Marmara bölgelerinde yapıldı. Serum bilirubin düzeyleri saptanmış olan 35 yaş ve üzerindeki 1052 kişi (511 erkek, 541 kadın) çalışmaya dahil edildi. Tarama İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi'nce onaylandı. Kohorttaki bireylerden, taramayla ilgili bilgilendirme notu okutulduktan sonra katılım için imzalı onay alındı.

Diyabetes mellitus (DM) tanısı, Amerikan Diyabet Derneği tarafından önerilen ölçütlere göre,^[19] yani serum açlık glukozunun ≥ 126 mg/dl (veya 2 saatlik postprandiyal glukoz > 200 mg/dl) bulunuşu ve/veya kişinin diyabet tedavisi altında olmasına göre kondu. ATP III (Adult Treatment Panel)^[20] önerilerine göre, beş ölçütten üçünü karşılayan bireyler MS'li olarak kabul edildi. Bu ölçütlerden prediyabetikler için açlık glukozu 100-125 mg/dl düzeyi dikkate alınırken, abdominal obezite ölçütü için TEKHARF verilerine dayanılarak, bel çevresi kestirim değeri erkeklerde ≥ 95 cm, kadınlarda ≥ 91 cm olarak uyarlandı.^[21] Kadınlarda HDL-kolesterol düzeyi için sınır, aşağıdaki gerekçelerle < 50 mg/dl yerine < 45 mg/dl olarak alındı: a) HDL-kolesterol düşüklüğü için genetik eğilime sahip olan Türklerde, bu değer kadınların yarısından fazlasında < 45 mg/dl'dir; b) bu değer ortalama cinsiyet farklılığı ve çoklu lineer regresyon analizlerindeki cinsiyet farkı ile oldukça uyumludur; c) Genetic Epidemiology of Metabolic Syndrome Project^[22] çalışmasında MS'li kişilerdeki cinsiyetler arasında ortalama 4.9 mg/dl'lik HDL-kolesterol farkıyla kısmi uyum içindedir. Trigliserid düzeyleri bakılmayan ve örneklemin beşte birini oluşturan bireylerde ise, beş ölçütten üçü yettiği için, MS tanısı trigliserid düzeyleri dışındaki ölçütlerle konuldu; iki ölçütü bulandıran az sayıda bireyde, bir önceki taramadaki MS durumuna göre karar verildi.

Normal glukoz metabolizmasına sahip bireylerde insülin direnci, HOMA (homeostasis model assessment) eşitliği ile açlık insülin ve glukoz konsantrasyonlarından hesaplandı:

$HOMA = \text{Açlık glukoz (mmol/l)} \times \text{Açlık insülin düzeyi (mikroünite/ml)} / 22.5$ ^[23]

İnsülin direncini tanımlamada örneklemin 70 percentili üzerindeki HOMA değerleri (≥ 2.1 birim) kullanıldı.

Prevalan KKH aşağıdaki durumların varlığı olarak tanımlandı: Ölümlü olmayan yeni koroner olay geçirme, başlangıç taramasından sonra yeni miyokard infarktüsü, yeni angina, yeni miyokard iskemisi

(önceki EKG’de olmayıp, son EKG’de 4.1-2, 5.1-2 veya 7.1 Minnesota kodlarının^[24] varlığı) ve ilk taramada KKH kanıtları olmadığı halde, geçen süre içerisinde uygulanan koroner baypas ameliyatı ya da anjiyoplasti/stent yerleştirilmesi.

Sigara içimi, hiç sigara içmemiş, eskiden içmiş ve halen içen şeklinde sınıflandırıldı. Haftada bir kez veya daha sık alkol alan kişi alkol kullanıcısı olarak kabul edildi. Vücut ağırlığı, bir terazi kullanılarak ayakta ve hafif bir iç giysi varken ölçüldü. Bel çevresi mezura ile (Roche LI95 63B 00), kişi ayakta ve üzerinde sadece iç çamaşırı varken, alt kaburga kenarı ile krista iliyaka arasındaki mesafenin ortasından ölçüldü. Beden kütle indeksi (BKİ), ağırlığın boyun karesine (kg/m²) bölünmesiyle hesaplandı. Bireylerin fiziksel aktivite düzeyleri, katılımcı tarafından aşağıdaki dört gruptan biri şeklinde tanımlandı: Derece 1– büroda çalışma, dikiş-örgü işi yapma, günlük <1 km yürüme; derece 2– tamir işleri yapma, ev işi yapma, günlük 1-2 km yürüme; derece 3– duvar ustası, marangoz, kamyon şoförü, yer ve pencere temizliği, günlük 4 km yürüme; derece 4– ağır işçi, çiftçi, düzenli sportif aktivite yapma.^[18]

Çalışmada kan örnekleri bireylerin 2/3’ünde 11 saat veya daha fazla açlık sonrası alındı. Örnekler, buz paketleri ile sarılarak birkaç saat içinde İstanbul’a iletildi ve Yıldız Teknik Üniversitesi’ndeki analize kadar derin dondurucuda (-75 °C) saklandı. Bilirubin, toplam kolesterol, açlık trigliseritleri, glukoz ve HDL-kolesterol (çöktürme olmaksızın direkt yöntemle) Roche Diagnostics tarafından üretilen enzimatik kitler ile Hitachi 902 otoanalizöründe ölçüldü. Toplam bilirubin düzeyleri, diazo reaktifi olarak 2.5 diklorofenil diazoniyum tetrafloroborat (DPD) kullanan ve Jendrasik-Grof yöntemiyle güçlü korelasyon gösteren kolorometrik yöntemle, Hitachi 902 otoanalizöründe Roche kiti ile ölçüldü. LDL-kolesterol değerleri Friedewald formülüne göre hesaplandı.^[25] İnsülin, toplam testosteron, seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG), tiroid uyarıcı hormon (TSH) konsantrasyonları Roche kitleri ve Elecsys 1010 im-

münoanalizörü kullanılarak kemilüminesan immüno-metrik yöntemle ölçüldü. C-reaktif protein (CRP) ve apolipoprotein B konsantrasyonları Behring kitleleri kullanılarak nefelometrik yöntemle (BN Prospec, Behring Diagnostics, Westwood, MA, ABD) ölçüldü. Gama-glutamil transferaz (GGT) aktivitesi substrat olarak Glucana kullanan kinetik yöntemle ölçüldü.

Verilerin analizi. İnsülin, HOMA indeksi, CRP, lipoprotein(a), TSH değerleri normal dağılım göstermediğinden, bu parametreler logaritmik transformasyona tabi tutularak değerlendirilmeye alındı. Tanımlayıcı parametreler ortalama değer \pm standard sapma (SS) ve yüzde değer olarak verildi. İkili karşılaştırmalarda ortalamaların gruplar arasındaki anlamlılığını saptamak için iki taraflı t-testi kullanıldı ve oranlar arasındaki farkların analizi Pearson ki-kare testi ile yapıldı. İki değişken arasındaki korelasyonun kat sayısı ve anlamı -normal dağılım göstermeyen parametreler logaritmik transformasyona tabi tutulduğundan- Pearson yöntemiyle belirlendi. Devamlı değişkenlerin analizi için çoklu lineer regresyon analizi yapıldı. Kategorik bir bağımlı değişkenin olasılık oranı ve %95 güven aralığı (GA), yaş ve diğer karışabilecek faktörlerin denetlendiği lojistik regresyon analizi modelleriyle elde edildi. İki yönlü testte $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler Windows için SPSS 10 programı (SPSS Inc., Chicago, Ill, Nr. 9026510) ile yapıldı.

BULGULAR

Örneklemin ortanca yaşı (dörtte bir dilimler arası dağılımı) 53 (dağılım 44-65) idi. Metabolik sendrom tanısı 235 erkek (%46.0) ve 253 kadında (%46.8) kondu. Koroner kalp hastalığı 85 erkek (%16.6) ve 80 kadında (%14.8) görüldü.

Bilirubin konsantrasyonu erkeklerde ortalama 0.59 ± 0.34 mg/dl, kadınlarda 0.53 ± 0.34 mg/dl idi ($p = 0.004$). Ortanca değeri (dörtte bir dilimler arası aralık) 0.48 mg/dl (dağılım $0.34-0.68$ mg/dl) bulundu.

Tablo 1. Her iki cinsiyette bilirubin düzeylerinin yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grubu	Genel			Erkek			Kadın		
	Sayı	Ortalama	SS	Sayı	Ortalama	SS	Sayı	Ortalama	SS
35-39	119	0.46	0.21	49	0.48	0.22	70	0.45	0.2
40-49	367	0.55	0.39	182	0.56	0.32	185	0.54	0.45
50-59	249	0.55	0.31	127	0.61	0.34	122	0.49	0.25
60-69	209	0.59	0.33	98	0.61	0.37	111	0.57	0.28
≥ 70	108	0.62	0.35	55	0.68	0.37	53	0.56	0.31
	1052	0.56	0.34	511	0.59	0.34	541	0.53	0.34

Tablo 2. Çalışma örnekleminin cinsiyete göre risk profili

	Erkek (n=511)			Kadın (n=541)			p
	Sayı	Ortalama	SS	Sayı	Ortalama	SS	
Yaş		55.0	11.6		54.6	11.9	AD
Kreatinin (mg/dl)		0.98	0.29		0.78	0.18	<0.05
Fibrinojen (g/dl)	111	3.01	1.0	117	3.06	0.99	AD
Bel çevresi (cm)		98.8	11.8		90.0	12.1	<0.05
Sistolik kan basıncı (mmHg)		126.9	22.5		129.2	23.9	AD
Diastolik kan basıncı (mmHg)		78.9	12.9		79.5	13.3	AD
Log C-reaktif protein ⁺ (mg/l)	245	2.03	2.63	286	2.61	2.89	<0.05
Log gama glutamik transferaz	319	28.5	1.79	339	19.8	1.83	<0.05
Toplam protein (g/dl)		7.38	0.7		7.39	0.65	AD
Albümin (mg/dl)		4.39	0.38		4.34	0.33	<0.05
Log açlık insülini ⁺ (mIU/l)	239	8.56	2.07	309	9.10	1.96	AD
Toplam kolesterol (mmol/l)		191.5	42.0		198.6	41.3	<0.05
HDL-kolesterol (mmol/l)		40.4	10.5		48.5	11.9	<0.05
LDL-kolesterol (mmol/l)	305	117.4	37.2	370	122.4	34.5	0.068
Açlık trigliserid (mmol/l)	303	172.5	95.0	362	144.9	73.8	<0.05
Glukoz (mmol/L)	303	100.4	37.9	363	98.0	34.4	AD
Log TSH ⁺	246	1.07	2.75	289	1.34	2.51	<0.05
Apolipoprotein A-I (mg/dl)	245	131.7	21.7	285	144.1	23.4	<0.05
Apolipoprotein B (mg/dl)	244	102.5	25.0	284	103.9	26.7	AD
Log lipoprotein (a) ⁺	145	8.15	2.72	172	10.7	2.98	<0.05
Testosteron (nmol/l)	291	15.9	8	176	1.85	5.87	<0.05
Log SHBG	269	51.0	26.5	152	60.6	36.8	<0.05
Fiziksel aktivite oranı I-IV		2.24	0.87		1.98	0.59	<0.05
Sigara içenler (%)		39.4			15.8		<0.05
Sigarayı bırakanlar (%)		34.5			7.5		<0.05
Alkol kullananlar (%)		16.0			1.1		<0.05

⁺Logaritmik transformasyon sonrası elde edilen ortalama ve SS; SHBG: Seks hormonu bağlayıcı globülin.

Katılımcıların 18'inde (%1.7) bilirubin düzeyi ≥ 1.5 mg/dl idi. Her iki cinsiyet için bilirubin düzeylerinin yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 1'de sunuldu. Yaş gruplarında, kadınlarda anlamlı fark bulunmazken, erkeklerde 70 yaş ve üstünde, her iki cinsiyet birlikte değerlendirildiğinde, 60 yaş üzeri bireylerde anlamlı yükseklik saptandı.

Çeşitli risk parametrelerinin cinsiyete göre dağılımı Tablo 2'de verildi. Yaş, fibrinojen, sistolik ve diastolik kan basıncı, protein, glukoz ve apolipoprotein B ortalamaları iki cinsiyet grubunda benzer bulundu.

Her bir cinsiyet için serum bilirubin düzeyleri ile çeşitli risk faktörleri arasındaki korelasyon katsayıları Tablo 3'te verildi. Her iki cinsiyet birlikte değerlendirildiğinde, serum toplam protein, albümin, testosteron, yaş, diastolik kan basıncı, kreatinin ve folik asit ile doğrusal; sigara içme durumu, beden kütle indeksi ve log HOMA ile ise ters yönde anlamlı ilişki saptandı. Bu bağlamda, erkeklerde bilirubin düzeyini etkileyen parametreler olarak, yaşça 10 yıl ileride olmak 0.03 mg/dl yükselmeye, diastolik basınçta 10 mmHg'lik artış 0.017 mg/dl yükselmeye; BKİ'de 5 birim artış 0.03 mg/dl azalmaya denk gel-

mekteydi. Ayrıca, sadece erkeklerde olmak üzere, bilirubin düzeyleri lipidlerden HDL-kolesterol ile anlamlı doğrusal ilişki göstermekteydi.

Lineer regresyon analiziyle, serum bilirubin düzeylerinin bağımsız belirleyicileri iki ayrı modelde araştırıldı (Tablo 4). Cinsiyet, yaş, serum toplam protein, kreatinin, BKİ ve diastolik basıncın ayarlandığı modelde, her iki cinsiyet birlikte tutulduğunda, bilirubin düzeyi için yaş, serum protein, diastolik basınç ve (ters yönde) BKİ bağımsız belirleyici idi. Log insülin ve log HOMA indeksi için de ayarlanınca yaş, diastolik kan basıncı ve serum toplam protein ve ayrıca, kadınlarda (ters yönde) BKİ yine bilirubin bağımsız belirleyicileriydi. Bilirubin düzeyinin erkekte BKİ ile anlamlı sınıra yakın görülen ilişkisi, İD'nin katılması sonucu anlamlılık eşliğinden bütünüyle uzaklaşıyordu. Her iki model de anlamlı olup bilirubin değişkenliğinin sırasıyla %5 ve %7'sini açıklıyordu.

Lojistik regresyon analiziyle, yaş ve cinsiyet ayarlı serum bilirubin dilimleriyle MS, İD ve prevalan KKH arasındaki ilişki yine iki ayrı modelde incelendi (Tablo 5). Yüz altmış beş KKH olgusunun dahil

Tablo 3. Serum bilirübin düzeyleri ile çeşitli risk faktörleri arasındaki korelasyon katsayıları

	Genel (n=1052)			Erkek (n=511)			Kadın (n=541)		
	Sayı	r	p	Sayı	r	p	Sayı	r	p
Toplam protein (mg/dl)		0.155	0.000		0.167	0.000		0.146	0.000
Serum albumin (mg/dl)		0.207	0.000		0.236	0.000		0.166	0.000
Testosteron (nmol/l)	467	0.15	0.001	291	0.087	0.137	176	0.109	0.151
Yaş		0.095	0.002		0.126	0.004		0.064	0.137
Kreatinin (mg/dl)		0.096	0.002		0.089	0.044		0.037	AD
Sigara içme		-0.093	0.003		-0.134	0.003		-0.155	0.003
Diyastolik kan basıncı (mmHg)		0.08	0.01		0.091	0.042		0.076	0.08
Log insülin	548	-0.105	0.014	239	-0.05	AD	309	-0.149	0.009
Beden kütle indeksi (kg/m ²)		-0.072	0.021		-0.042	AD		-0.059	0.169
Folik asit (mg/dl)	345	0.123	0.022	20	0.09	AD	325	0.128	0.021
Log HOMA	543	-0.097	0.024	234	-0.045	AD	309	-0.138	0.015
HDL-kolesterol (mg/dl)		0.052	0.09		0.134	0.002		0.053	AD
Log SHBG	421	0.077	0.116	269	0.108	0.076	152	0.07	AD
Fibrinojen (g/dl)	228	-0.103	0.12	111	-0.112	AD	117	-0.098	AD
Log C-reaktif protein	531	-0.062	0.152	245	-0.024	AD	286	-0.074	AD
Metabolik sendrom		-0.015	0.63		-0.037	AD		-0.002	AD
Bel çevresi (cm)		-0.004	0.89		-0.037	AD		-0.012	AD
Açlık trigliserid (mg/dl)	675	-0.04	AD	305	-0.079	0.171	370	-0.054	AD
Fiziksel aktivite derecesi I-IV		0.025	AD		0.055	AD		-0.051	AD
Açlık glukozu (mg/dl)	760	-0.003	AD	346	-0.023	AD	414	0.001	AD
Toplam kolesterol (mg/dl)		-0.028	AD		0.014	AD		-0.053	AD
Sistolik kan basıncı (mmHg)		0.02	AD		0.01	AD		0.003	AD

p değerleri >0.2 olanlar anlamlı değil (AD) olarak işaretlendi. SHBG: Seks hormonu bağlayıcı globülin.

edildiği ilk modelde, KKH için, bilirübin üst dilimine (>0.60 mg/dl) göre alt (<0.39 mg/dl) ve orta üçte birlik dilimlerin *odds* oranları (OO) anlamlı değildi. Metabolik sendromlu 448 olgu için ise, sadece orta üçte birlik dilimde sınırdan anlamlılık vardı (OO: 1.34; %95 GA: 0.984-1.83). İnsülin direnci için ince-

lenen ikinci modelde, bilirübin alt çeyrek dilimi (≤0.34 mg/dl) İD ile ilişkili (OO: 1.91; %95 GA 1.14-3.18) bulundu; bu ilişki yalnız kadınlarda anlamlıydı (OO: 2.43; %95 GA: 1.21-4.88); hatta 2. çeyrek dilimde (0.35-0.48 mg/dl) bile üst çeyrek dilime (≥0.68 mg/dl) göre İD için iki kat yüksek olasılık

Tablo 4. Lineer regresyon analiziyle serum bilirübin düzeylerinin bağımsız belirleyicileri

	Genel (n=1032)		Erkek (n=499)		Kadın (n=533)	
	B	p	B	p	B	p
Model 1*						
Cinsiyet (Kadın)	-0.042	0.075				
Yaş	0.0023	0.009	0.0032	0.012	0.0017	0.192
Toplam protein (g/dl)	0.078	0.000	0.081	0.000	0.076	0.002
Beden kütle indeksi (kg/m ²)	-0.0062	0.004	-0.0064	0.068	-0.0061	0.027
Diyastolik basınç (mmHg)	0.0017	0.039	0.0018	0.131	0.0017	0.146
Kreatinin (mg/dl)	-0.007	0.89	0.024	0.66	-0.045	0.62
Model 2**						
Cinsiyet (Kadın)	-0.100	0.001				
Yaş	0.0027	0.025	0.0018	0.40	0.003	0.04
Toplam protein (g/dl)	0.057	0.013	0.038	0.033	0.071	0.012
Beden kütle indeksi (kg/m ²)	-0.0053	0.063	-0.001	0.88	-0.0067	0.025
Diyastolik basınç (mmHg)	0.0028	0.015	0.0042	0.032	0.0018	0.20
Log açlık insülini	-0.0084	0.95	-0.067	0.77	-0.009	0.96
Log HOMA	-0.074	0.54	-0.015	0.94	-0.108	0.48
Kreatinin (mg/dl)	-0.075	0.15	-0.09	0.18	-0.039	0.69

*Model istatistiksel olarak anlamlı (F= 9.0, p<0.001) ve bilirübin değişkenliğinin %5'ini açıklıyordu.

**Model istatistiksel olarak anlamlı (F= 5.3, p<0.001) ve bilirübin değişkenliğinin %7'sini açıklıyordu.

Tablo 5. Lojistik regresyon analizinde yaş ve cinsiyet ayarlı serum bilirubin dilimleri ile metabolik sendrom, insülin direnci ve prevalan KKH arasındaki ilişki

	Metabolik sendrom*		Koroner kalp hastalığı	
	Odds oranı	%95 güven aralığı	Odds oranı	%95 güven aralığı
Cinsiyet (K)	0.85	AD	0.92	AD
Yaş (yıl)	1.033	1.022 - 1.045	1.079	1.063 - 1.096
Düşük tertil	1.21	AD	1.15	AD
Orta tertil	1.34	0.984 - 1.83	0.96	AD

*Modelde 448 MS'li ve 165 koroner hastası dahildi.

	HOMA >2.1**					
	Genel (n=543)		Erkek (n=234)		Kadın (n=309)	
	Odds oranı	%95 güven aralığı	Odds oranı	%95 güven aralığı	Odds oranı	%95 güven aralığı
Cinsiyet (K)	1.081	AD				
Yaş (yıl)	1.016	1.001 - 1.032	1.022	0.998 - 1.047	1.033	1.022 - 1.045
Alt çeyrek dilim	1.91	1.14 - 3.18	1.52	AD	2.43	1.21 - 4.88
2. çeyrek dilim	1.55	0.97 - 2.49	1.21	AD	2.06	1.08 - 3.92
3 çeyrek dilim	0.90	AD	0.65	AD	1.24	AD

**Modelde insülin dirençli 113 erkek, 157 kadın vardı. AD: Anlamli değil.

gözlemlendi. Aynı ilişki erkeklerde zayıf olup anlamlılığa ulaşmadı.

TARTIŞMA

Orta-ileri yaştaki yetişkinlerimizde serum bilirubin düzeylerinin incelendiği bu çalışmada, bilirubin düzeyleri ile serum toplam protein, albümin, testosteron, kreatinin, folik asit, yaş ve diyastolik kan basıncı ile doğrusal; BKİ ve log HOMA ile ters yönde anlamlı korelasyonlar saptandı. Bunlardan yaş, diyastolik basınç, serum toplam protein düzeyi ve ters yönde olmak üzere BKİ, bilirubin düzeyinin bağımsız belirleyicileri olarak bulundu. Çok değişkenli analizde, toplumumuzda bilirubin düzeylerindeki azalmanın İD'de artışı yansıttığı, bu ilişkinin kadınlarda daha belirgin ve anlamlı olduğu dikkat çekti; oysa, MS ile benzer bir ilişki kaydedilmedi.

Bilirubin düzeylerinin bazı belirleyicileri. Kalp-damar risk faktörlerinin dahil olduğu çoklu regresyon modellerinde bilirubin düzeyleri değişkeninin anlamlı, ama hayli sınırlı bir şekilde etkilendiği anlaşıldı. Anılan faktörlerden obezite, İD ve diyastolik basınç bilirubin düzeyinin en önde gelen bağımsız belirleyicileriydi. Erkeklerde anlamlılığa ulaşmasa da aynı eğilimde olmak üzere, kadınlarımızda ve her iki cinsiyet birlikte tutulduğunda, BKİ yükseldikçe ve diyastolik basınç düştükçe, bilirubin düzeyi bağımsız ve anlamlı biçimde azalıyordu. Bilirubin alt çeyrek diliminde İD olasılığı üst çeyrek tekinin yaklaşık iki katıydı. Beden kütle indeksi ve diyastolik basınçla ilgili gözlemler insülin duyarlılığında azalmayı yansıtmaktadır; şöyle ki, büyük

ve orta çapta damarlarda İD eşliğinde gelişen esneklik kaybı diyastolik basınçta düşmeye yol açabilir.

Strong Kalp Çalışması'nda, diyabeti bulunmayan 1471 kişinin kesitsel incelenmesinde, HOMA ile ölçülen İD'nin arter kompliyansını ters yönde etkilediği bildirilmiştir.^[26] Başka bir kesitsel çalışmada, tip 2 diyabetli 81 kişide öglisemik klampla değerlendirilen İD, karotid arter kompliyansı ölçülerek değerlendirilen arter sertliği ile ilişkili bulunmuş; ancak, trigliseridemi ile arter sertliği arasında ilişki bulunamamıştır.^[27] Aynı gruba ait Amsterdam Büyüme ve Sağlık Longitudinal Çalışması'nda, 36 yaşındaki 364 erkek ve kadının kesitsel incelenmesinde, MS'nin - femoral arter değilse de - karotid arter sertliği ile ilişkili olduğu, derialtı gövde yağı yüksekliğinin de MS'den bağımsız biçimde arter sertliği ile ilişki gösterdiği gözlemlenmiştir.^[28] Araştırmacılar, MS'yi ve derialtı gövde yağı yüksekliğini arter sertliğine bağlayan mekanizmaların örtüştüğünü, ama kısmen birbirinden bağımsız olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda serum bilirubininin kalp-damar risk faktörleriyle ilişkisi, MS'nin diğer özellikleri (yani santral obezite ve ilişkili dislipidemi) dışında, İD üzerinden açıklanabilir. Biz, yeni bir çalışmamızda, modifiye ATP III ölçütlerine göre MS tanısı konmamış Türk yetişkinlerinin (İD olan ve olmayan), MS'lilerden farklı biçimde, normal HDL-kolesterol ve trigliserid düzeylerine sahip olduklarını; kadınların daha fazla sigara içicisi olduğunu, bel çevresi ile

kan basıncında hafif, fakat anlamlı artış sergilemeleriyle ayrıldıklarını bildirdik.^[21] Bu nitelikler, Türklerde (MS-tipi) ateroskleroz dislipideminin, izole orta derece İD'den oldukça bağımsız biçimde (yani ancak daha ilerlemiş santral obezite ve/veya azalmış adiponektin düzeylerinin varlığı durumunda) geliştiğini düşündürmektedir.

İsveç Obez Bireyler çalışmasında (Swedish Obese Subjects) incelenen 2450 kişide, serum bilirübinini, hem serum insülin düzeyi, hem de bilgisayarlı tomografi kullanılarak kalibre edilmiş antropometrik denklemlerle tahmin edilen viseral yağ doku miktarı ile ters ilişkili bulunmuş ve bu bulgu obez bireylerde MS'nin bir yansıması olarak düşünülmüştür.^[29] Japonya'dan bildirilen bir çalışmada, yaş, kolesterol ve sigara içiciliği ayarlandıktan sonra, toplam bilirübin düzeyinin erkeklerde MS ile negatif ilişki içinde olduğu gösterilmiştir (OO: 0.70; %95 GA 0.56-0.88; p=0.0017; bilirübin düzeyindeki her 1 mg/dl artış için).^[30]

Özetle, İD ve santral obezite birbirleriyle ilişkili görünmektedir. Ancak, çalışmamızda bilirübin düzeyi ile MS arasında anlamlı ilişki görülmemesi, bilirübin düzeyiyle bel çevresi ve trigliserid arasında her iki cinsiyette, bilirübin düzeyiyle HDL-kolesterol arasında kadında anlamlı korelasyon bulunmaması, bir yandan bilirübin düzeylerinin (MS'nin) göbektiklik ve dislipidemi öğeleri ile zayıf ilişkisini yansıtırken, öte yandan halkımızda İD ile santral obezite arasındaki göreceli ayrışımı yeniden örneklendirmekte ve bu durum kadında daha belirgin bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Bu disosiasyon daha önce glomerüler filtrasyon hızı alanında da dikkatimizi çekmişti (henüz yayınlanmamış çalışma).

Çalışmamız, genel nüfusta, bilirübin düzeylerindeki düşüklüğün İD'yi yansıttığını ve bu etkileşimin MS'nin diğer bileşenlerinden bağımsız olduğunu belgeleyen ilk çalışmadır.

Bilirübin yüksekliği ile düşük KKH riski. Bu yazının giriş bölümünde ayrıntılı olarak irdelendiği üzere, yakın zamanda, bilirübinin güçlü bir endojen antioksidan olduğu, aynı zamanda aterosklerotik inflamasyonun bazı aşamalarında koruyucu olarak rol oynadığı gösterilmiştir.^[1-7] Bilirübin yüksekliği ile düşük KKH riski arasındaki neden-sonuç ilişkisini irdelleyen çalışma sayısı nispeten azdır. Anjiyografik darlık saptanan pilotlarda bilirübin düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur.^[31] Hopkins ve ark.nın,^[14] birinci dereceden yakınları veya kardeşleri koroner arter hastası olması nedeniyle yüksek riskli bulunan kişilerde yaptıkları çalışmada bilirübin düzeyleri

kontrol olgularından daha düşük bulunmuştur. İlginç olarak, bilirübinin koruyucu etkisi HDL-kolesterole eşdeğer bulunmuş ve bu etkinin sigara içenlerde kaybolduğu saptanmıştır. Erkeklerimizde HDL-kolesterol ve bilirübin düzeyleri anlamlı korelasyon içindeydi. Hong-Kong'lu 1508 hastada yürütülen ve bilirübin düzeylerinin diğer KKH risk faktörleriyle ilişkisinin incelendiği bir çalışmada ise, çalışmamızdan farklı olarak, yaşlanma ile bilirübin düzeylerinde düşüş saptanmış; ancak, düşük bilirübin düzeyleri anormal glukoz toleransı ile ilişkili bulunmuştur.^[10] Sigara içmenin her iki cinsiyette bilirübin düzeyleri ile ters yönde korelasyon gösterdiği de düşünüldüğünde, örneklemimizde 10 yıl yaşlanmanın bilirübinde 0.03 mg/dl yükselmeye karşılık gelmesi, yaşlılarımızın genellikle sigarayı bırakmasıyla bir ölçüde açıklanabilir. Benzer bir sonuç Bogalusa Kalp Çalışması'nda da saptanmış; ayrıca, ailesinde koroner kalp hastalığı olan bireylerde anlamlı derecede düşük bilirübin düzeylerine rastlanmıştır.^[13]

Bilirübin düzeyinin KKH ve kardiyak ölüm sonlanımıyla ilgisi üzerine yapılan meta-analiz, kadınlar hakkında yeterince veri toplanmadığı için, yalnız erkeklerle yöneliktir. Erkeklerde yapılan üç prospektif incelemenin^[11,12,32] meta-analizinde,^[33] 106,758 kişi-yıllı izlemde gelişen 716 olaya rastlanmıştır. İki çalışmada KKH olaylarında anlamlı azalma bildirilirken, bir çalışmada^[32] anlamlılığa ulaşmayan azalma bildirilmiştir. Bu üç prospektif çalışmaya dayanarak, düşük bilirübin düzeyine (<0.35 ila <0.65 mg/dl) göre yüksek düzeylerin (bilirübin >0.45 ila >0.85 mg/dl) erkeklerde KKH olaylarını %21 oranında azalttığı sonucuna varılmıştır.

Yukarıda anılan üç prospektif çalışmadan birinde, bilirübin düzeyleri ile KKH riski arasında U-şeklinde bir ilişki saptanmış, en düşük risk bilirübin için üçüncü beşte birlik dilime (0.47-0.53 mg/dl) giren olgularda saptanmıştır (Risk oranı: 0.68; %95 GA: 0.51-0.89).^[12] Yazarlar bu etkileşimi iyi açıklayamamışlardır. Framingham *offspring* çalışmasında yüksek bilirübin düzeyleri sadece erkeklerde daha düşük KKH riskiyle ilişkili bulunmuştur.^[11] Gilbert sendromlu hastalarda yürütülen bir çalışmada, kronik hiperbilirübineminin iskemik kalp hastalığına karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir.^[34]

Çalışmamızda, çoğu çalışmadan farklı olarak, cinsiyet ve yaş ayarlamalı KKH ile bilirübin düzeyi arasındaki ilişkinin anlamlı çıkmamasında, olgu sayısının (165 KKH) azlığı yanı sıra, halkımızda bilirübin düzeylerinin dislipidemi ve MS ile ilişkisinin gevşekliğinin de rolü olabilir. Bu konunun ileriye dö-

nük biçimde ve daha geniş bir örneklemede yeniden incelenmesinde yarar vardır.

Kısıtlılıklar. Çalışmanın kesitsel tasarımı neden-sonuç yargılarına varmayı önlemektedir. Varılan sonuçlar MS'nin sık olmadığı bir toplum için geçerli olmayabilir. İncelememizin gücü, rastgele seçilmiş bir örnekleme dayalı olmasına, kan basıncı ve glukoz verilerinin ölçüme dayanmasına, bilirubin ilişkilerinin MS ve İD için göstergelerle değerlendirilmesine imkan tanınmasına bağlıdır.

Sonuç olarak, orta ve ileri yaştaki Türk yetişkinlerinin bilirubin düzeylerinde <0.38 mg/dl düşüklüğün İD'yi yansıttığı, bu ilişkinin kadınlarda daha belirgin ve anlamlı olduğu; bu duruma MS-ilişkili abdominal obezite ve aterosjen dislipidemisinin dahil olmadığı öne sürülebilir. Bulgularımız, serum bilirubininin antioksidan işlevi bulunduğu yönündeki görüşle bağdaşmaktadır.

Teşekkür

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

KAYNAKLAR

1. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, Glazer AN, Ames BN. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science* 1987;235:1043-6.
2. Yamaguchi T, Terakado M, Horio F, Aoki K, Tanaka M, Nakajima H. Role of bilirubin as an antioxidant in an ischemia-reperfusion of rat liver and induction of heme oxygenase. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 223:129-35.
3. Siow RC, Sato H, Mann GE. Heme oxygenase-carbon monoxide signalling pathway in atherosclerosis: anti-atherogenic actions of bilirubin and carbon monoxide? *Cardiovasc Res* 1999;41:385-94.
4. Shimomura H, Ogawa H, Takazoe K, Soejima H, Miyamoto S, Sakamoto T, et al. Comparison of urinary biopyrrin levels in acute myocardial infarction (after reperfusion therapy) versus stable angina pectoris and their usefulness in predicting subsequent cardiac events. *Am J Cardiol* 2002;90:108-11.
5. Wu TW, Fung KP, Yang CC. Unconjugated bilirubin inhibits the oxidation of human low density lipoprotein better than Trolox. *Life Sci* 1994;54:P477-81.
6. 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.
7. Vitek L, Novotny L, Sperl M, Holaj R, Spacil J. The inverse association of elevated serum bilirubin levels with subclinical carotid atherosclerosis. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:408-14.
8. Erdogan D, Gullu H, Yildirim E, Tok D, Kirbas I, Ciftci O, et al. Low serum bilirubin levels are independently and inversely related to impaired flow-mediated vasodilation and increased carotid intima-media thickness in both men and women. *Atherosclerosis* 2006;184:431-7.
9. Endler G, Hamwi A, Sunder-Plassmann R, Exner M, Vukovich T, Mannhalter C, et al. Is low serum bilirubin an independent risk factor for coronary artery disease in men but not in women? *Clin Chem* 2003;49:1201-4.
10. Ko GT, Chan JC, Woo J, Lau E, Yeung VT, Chow CC, et al. Serum bilirubin and cardiovascular risk factors in a Chinese population. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:459-63.
11. Djousse L, Levy D, Cupples LA, Evans JC, D'Agostino RB, Ellison RC. Total serum bilirubin and risk of cardiovascular disease in the Framingham offspring study. *Am J Cardiol* 2001;87:1196-200.
12. Breimer LH, Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper AG. Serum bilirubin and risk of ischemic heart disease in middle-aged British men. *Clin Chem* 1995;41:1504-8.
13. Madhavan M, Wattigney WA, Srinivasan SR, Berenson GS. Serum bilirubin distribution and its relation to cardiovascular risk in children and young adults. *Atherosclerosis* 1997;131:107-13.
14. Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, James BC, Vincent GM, Williams RR. Higher serum bilirubin is associated with decreased risk for early familial coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:250-5.
15. Schwertner HA, Jackson WG, Tolan G. Association of low serum concentration of bilirubin with increased risk of coronary artery disease. *Clin Chem* 1994;40:18-23.
16. 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.
17. Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001;156:1-10.
18. Onat A, Avcı GŞ, Şenocak M, Örnek E, Gözükar Y. Plasma lipids and their interrelation in Turkish adults. *J Epidem Commun Health* 1992;46:470-6.
19. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:3160-7.
20. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.

21. 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.
22. Wyszynski DF, Waterworth DM, Barter PJ, Cohen J, Kesaniemi YA, Mahley RW, et al. Relation between atherogenic dyslipidemia and the Adult Treatment Program-III definition of metabolic syndrome (Genetic Epidemiology of Metabolic Syndrome Project). *Am J Cardiol* 2005;95:194-8.
23. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, Paradisi G, Hook G, Katz A, et al. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5457-64.
24. Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ. *Cardiovascular survey methods*. 2nd ed. Geneva: WHO; 1982. p. 124-7.
25. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
26. de Simone G, Devereux RB, Palmieri V, Roman MJ, Celentano A, Welty TK, et al. Relation of insulin resistance to markers of preclinical cardiovascular disease: the Strong Heart Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2003;13:140-7.
27. van Dijk RA, Bakker SJ, Scheffer PG, Heine RJ, Stehouwer CD. Associations of metabolic variables with arterial stiffness in type 2 diabetes mellitus: focus on insulin sensitivity and postprandial triglyceridaemia. *Eur J Clin Invest* 2003;33:307-15.
28. Ferreira I, Henry RM, Twisk JW, van Mechelen W, Kemper HC, Stehouwer CD, et al. The metabolic syndrome, cardiopulmonary fitness, and subcutaneous trunk fat as independent determinants of arterial stiffness: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Arch Intern Med* 2005;165:875-82.
29. Torgerson JS, Lindroos AK, Sjostrom CD, Olsson R, Lissner L, Sjostrom L. Are elevated aminotransferases and decreased bilirubin additional characteristics of the metabolic syndrome? *Obes Res* 1997;5:105-14.
30. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Nagai R, Yamakado M. Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1038-44.
31. Levinson SS. Relationship between bilirubin, apolipoprotein B, and coronary artery disease. *Ann Clin Lab Sci* 1997;27:185-92.
32. Temme EH, Zhang J, Schouten EG, Kesteloot H. Serum bilirubin and 10-year mortality risk in a Belgian population. *Cancer Causes Control* 2001;12:887-94.
33. 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.
34. Vitek L, Jirsa M, Brodanova M, Kalab M, Marecek Z, Danzig V, et al. Gilbert syndrome and ischemic heart disease: a protective effect of elevated bilirubin levels. *Atherosclerosis* 2002;160:449-56.