

TKD KADIN VE KALP SAĞLIĞI PROJE EKİBİ MAKALELERİ

Kadınlarda kardiyovasküler risk faktörleri

Cardiovascular risk factors in women

Dr. Atiye Çengel

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Kalp Damar Hastalıklarının (KDH) en az %80 oranında risk faktörlerine bağlı olarak geliştiği ve risk faktörlerinin optimal düzeye getirilmesinin KDH'ya bağlı morbidite ve mortaliteyi ciddi oranda azalttığı bilinmektedir. Günümüzde kadınlarda obezite, metabolik sendrom ve sigara içiciliğindeki artışlar KDH'ya bağlı morbidite ve mortalitede önemli artışlara yol açmaktadır. Türk kadınları ise bazı risk faktörleri açısından erkeklerden çok daha olumsuz özellikler sergilemektedir. Kadınlarda tıkaçıcı koroner arter hastalıklarının erkeklere oranla daha geç yaşlarda ortaya çıkması nedeniyle Framingham gibi 10 yıllık riski belirleyen risk belirleme yöntemleri yerine yaşam boyu riski gösteren yeni göstergelere ihtiyaç vardır. Ayrıca kadınlarda hastalığın uzun süre damar duvarında lokalize kaldığı ve lumene geç ilerlediği göz önüne alınmalı ve tıkaçıcı koroner arter hastalığı olmasa bile risk faktörlerini azaltmanın önemi göz ardı edilmemelidir.

Anahtar kelimeler: kadın cinsiyet, risk faktörleri, risk belirleme yöntemleri

Kadınlarda kalp ve damar hastalıkları (KDH) erkeklere oranla on yıl daha geç ortaya çıkmakta, buna bağlı olarak miyokart enfarktüsü (ME) ve ani ölüm gibi ciddi komplikasyonlar da erkeklere göre daha geç görülmektedir.^[1,2] Ancak bu süre avantajına rağmen yine de KDH, kadınlarda en çok ölüme yol açan hastalıkların başında yer almaktadır. Üstelik son yıllarda yapılan istatistiklerde genç kadınlarda da KDH'ya bağlı morbidite ve mortalitede artış olduğu ve bu grup hastalıkların her yaştaki kadınlar için en önemli ölüm nedeni olmaya başladığı görülmektedir.^[1,2,3]

It is estimated that at least 80 % of patients with cardiovascular disease (CVD) have conventional risk factors and optimization of these risk factors can reduce morbidity and mortality due to this disease considerably. Contemporary women have increased burden of some of these risk factors such as obesity, metabolic syndrome and smoking. Turkish women have a worse CV risk profile than Turkish men in some aspects. Risk stratification systems such as Framingham have a tendency of underestimating the risk in women. Coronary artery disease remains in vessel wall for a longer period of time in women; therefore obstructive disease appear later in their lifespan necessitating risk stratification systems for estimating their lifetime risk.

Key words: risk factors, women, risk estimation.

Kalp ve Damar Hastalıklarının en az %80 oranında konvansiyonel risk faktörlerine bağlı olarak geliştiği ve risk faktörlerinin azaltılması ile KDH'ya bağlı morbidite ve mortalitenin %80-90 oranında azaltılabileceği bilinmektedir.^[4] 52 ülkede ME'ne neden olan risk faktörlerinin araştırıldığı INTERHEART çalışmasında 60 yaşından genç kadınlarda dislipidemi ve sigara gibi bazı konvansiyonel risk faktörlerinin erkeklere oranla daha az bulunduğu görülmüştür. Bu çalışmaya göre 60 yaşın altındaki kadınlarda ME prevalansının erkeklere oranla düşük olması %80 oranında bu risk faktörlerinin azlığına

Tablo 1: Reynolds risk skoru

$$0.0799 \times \text{yaş} + 3.137 \times \log(\text{sistolik kan basıncı}) + 0.180 \times \log(\text{hsCRP}) + 1.382 \times \log(\text{total kolesterol}) - 1.172 \times \log(\text{HDL}) + 0.134 \times \text{HbA1c} + 0.818(\text{sigara}) - 40.438(\text{prematur aile öyküsü varsa})$$

bağlıdır.^[5] Oysa günümüzde obezite, metabolik sendrom ve sigara içiciliğinin kadınlarda yaygınlaşması sonucu, her yaş grubundaki kadınlarda KDH'ya bağlı morbidite ve mortalite artmaktadır. Bu da KDH'dan korunmada risk faktörlerinin azaltılmasının en az erkekler kadar kadınlarda da önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

Kadınlarda kardiyovasküler riskin belirlenmesi:

Framingham Çalışmasına göre KDH nedeniyle ölen kadınların %63'ünde olay öncesinde bir semptom bulunmamaktadır.^[2] Ayrıca ani kardiyak ölüm sonucu ölen kadınlarda olay öncesinde yapısal kalp hastalığı öyküsü olması, erkeklere oranla çok daha azdır.^[6] Bu nedenle asemptomatik kadınlarda risk belirlenmesi kardiyovasküler (KV) korunmada önemli bir adımdır. Oysa halen mevcut risk belirleme yöntemleri daha çok erkekler için geçerli olup kadınlarda riski olduğunda daha az göstermektedirler.^[7] Örneğin en çok kullanılan yöntemlerden Framingham risk skorlama sistemi kadınların riskini olduğundan az göstermektedir.^[8] Diğer bir risk belirleme sistemi olan Reynolds risk skoru ise kadınlar için geliştirilmiştir (Tablo 1). Reynolds sistemi; Framingham'a göre orta riskli kabul edilen kadınların %40'ından fazlasında risk grubunun artırılmasına yol açmıştır.^[7] Ayrıca başka bir çalışmada da koroner kalsiyum skoru yüksek olan yani subklinik aterosklerozu olan kadınların %84'ünün Framingham risk skoruna göre düşük risk grubuna girdiği gösterilmiştir.^[9] Dolayısı ile Framingham risk skoru kadınlarda risk belirlemede fazla yararlı değildir.

Hem Framingham hem de Reynolds skorlama sistemlerinin en önemli eksikliklerinden birisi de sadece 10 yıllık KV riski belirlemeleridir. Oysa kadınlarda 10 yıl sonraki risklerini değil, yaşam boyu olan KV risklerini belirlemek çok daha önemlidir. 50 yaşında bir kadının tek bir majör risk faktörü olması durumunda 10 yıllık sonraki KV hastalık riski %8 iken yaşam boyu riskinin %39 olduğu gösterilmiştir.^[10] Bu nedenle kadınlar için geliştirilen risk belirleme yöntemlerinin yaşam boyu olan KV riski göstermesi daha anlamlıdır.

2007 yılında American Heart Association (AHA) kadınlarda KV hastalıklarından primer korunma kılavuzu yayınlamış ve 3 risk grubu belirlemiştir. Buna göre; bilinen KV hastalığı, diyabeti, kronik böbrek yetmezliği olan ya da Framingham'a göre 10 yıllık KV riski >%20 olan kadınlar yüksek riskli kabul edilmiştir.

Framingham'a göre KV risk skoru <%10 olan kadınlar da düşük riskli gruptadır. Bunların dışında olan kadınlar için ise "Riskli Grup" diye bir tanımlama getirilmiş ve bu grupta özellikle dislipidemi tedavisinin daha agresif yapılması önerilmiştir (Tablo 2).^[11]

Vasküler görüntüleme yöntemlerinin risk belirlemede yeri:

Vasküler yatakta subklinik aterosklerozu göstermeye yarayan bazı görüntüleme yöntemleri mevcuttur. Kadınlarda hastalığın uzun süre damar duvarında lokalize kaldığı ve lümene geç dönemde ilerlediği göz önüne alınırsa^[12] bu yöntemlerin kadınlarda vasküler riski belirlemede oldukça değerli olabileceği düşünülebilir. Örneğin karotis arterde intima-media kalınlığının artmasının kadınlarda erkeklere oranla daha iyi bir risk belirleyicisi olduğu gösterilmiştir.^[13]

Koroner kalsiyum skorunun da kadınlarda vasküler riski belirlemede önemli bir yeri vardır. Kalsiyum skoru 300'den fazla olan kadınların KV hastalığı olmakla eş değer bir risk taşıdığı gösterilmiştir.^[14]

Konvensiyel risk faktörleri ve kadınlar:

1) Hipertansiyon:

Yurt dışında yapılan çalışmalarda hipertansiyon sıklığı 45 yaşına kadar erkeklerde 45 yaşında sonra da kadınlarda daha yüksek bulunmuştur.^[2] Oysa TEKHARF çalışmasının sonuçlarına göre Türkiye'de her yaş grubunda hipertansiyon prevalansı kadınlarda erkeklerden daha fazladır.^[15] Doğum kontrol hapı kullanan kadınlarda hipertansiyon sıklığının kullanmayanlara oranla 2-3 kat daha fazla olduğu bilinmektedir.^[2] Hipertansiyon tedavisi ile ilgili öneriler, kılavuzlarda kadınlar ve erkekler için benzer şekildedir.^[16] Ancak özellikle yaşlı kadınlarda hipertansiyon kontrolünün daha kötü olduğu; 70 yaşın üstündeki hipertansif kadınların sadece %29'unda hedef kan basıncı değerlerine ulaşılabildiği bildirilmiştir.^[17]

2) Dislipidemi:

Orta yaşlı, sağlıklı kadınlarda total kolesterolün 200 mg/dl.nin üzerinde olması ve HDL'nin de 50 mg/dl.nin altında bulunması, KV riski artırmaktadır.^[18] Trigliserid yüksekliğinin ve trigliserid/HDL oranının da kadınlarda KV risk için bağımsız ve kuvvetli bir öngörücü olduğu

Tablo 2. Kadınlarda kardiyovasküler hastalık riski

Risk düzeyi	Kriterler
1. Yüksek riskli	Bilinen / kanıtlanmış koroner arter hastalığı
	Serebrovasküler hastalık
	Periferik arter hastalığı
	Abdominal aort anevrizması
	Son dönem veya kronik böbrek yetmezliği
	Diyabetes mellitus
	10 yıllık toplam Framingham riskinin > %20 olması
2. Riskli	KV hastalık için aşağıdaki major risk faktörlerinden en az 1 olması
	Sigara Yetersiz diyet Fiziksel inaktivite Obezite (özellikle santral adipozite) Ailesel erken KV hastalık öyküsü (erkek akrabada < 55 yaş veya kadın akrabada < 65 yaş KV hastalık varlığı) Hipertansiyon Dislipidemi
	Subklinik vasküler hastalık kanıtı (örn koroner kalsifikasyon)
	Metabolik sendrom
	Efor testinde kötü kapasite ve/veya efor sonrası bozulmuş kalp hızı toparlanması
3. Optimal risk	Sağlıklı bir yaşam tarzı varlığında hiç risk faktörü olmadan 10 yıllık toplam Framingham riskinin < %10 olması
KV: kardiyovasküler	

gösterilmiştir.^[19] HDL-dışı kolesterol, total kolesterol/HDL oranı, apolipoprotein B/apolipoprotein A oranı gibi diğer lipit parametreleri de KV riski belirlemede önemlidir.^[2] Ancak bunların risk belirlemede rutin kullanımını öneren bir risk skorlama sistemi halen geliştirilmemiştir. Women's Health Study'de de apolipoprotein fraksiyonlarının HDL-dışı kolesterole ek bir bilgi sağlamadığı gösterilmiştir.^[20] Bir başka çalışmada ise risk belirlemede kullanılması gereken lipit parametrelerinin sadece HDL ve LDL olduğu iddia edilmektedir.^[21]

Türk kadınları ve HDL-kolesterol:

İlk kez 1995'de Mahley ve arkadaşları Türk Kalp Çalışmasında; Türkiye'de hem erkeklerde hem de kadınlarda HDL-kolesterolün düşük olduğunu gösterdiler, daha sonra TEKHARF çalışmasında da Türklerin HDL düzeyleri düşük bulundu.^[22,23] Ancak

daha sonra yapılan MET-SAR çalışmasında Türk kadın ve erkeklerinde HDL-kolesterol düzeyleri sırasıyla 51 mg/dl ve 46 mg/dl bulundu ve bu oranların Batı Avrupa ve Amerika toplumlarından farklı olmadığı iddia edildi.^[24] Türklerin HDL-kolesterol düzeylerinin düşük olup olmadığı tartışması devam ederken TEKHARF çalışmasının son analizinde HDL'nin Türk kadınlarında ve diyabetik erkeklerinde KV hastalıklara karşı korumadığı savı ileri sürüldü.^[25] Gerçekten oksidatif stres ve enflamasyon varlığında HDL'nin antiaterojen özelliğinin azaldığı hatta proaterojen bir yapıya dönüştüğünü gösteren başka çalışmalar da vardır.^[26] HDL kolesterolün kendisinden çok HDL partikül büyüklüğünün KV korunmada önemli olduğunu kabul eden görüşler de vardır.^[27] Buna karşılık, büyük epidemiyolojik çalışmalar HDL'nin risk belirlemede hala çok önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir. HDL'de 15 mg/dl.lik bir artışın koroner arter hastalığı (KAH) riskini %22 azalttığı gösterilmiştir.^[21]

Antilipemik tedavi ve kadınlar:

Optimal LDL-kolesterol düzeylerine sadece yaşam tarzı değişiklikleri ile ulaşmak çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Ancak diyete ek olarak düzenli egzersiz programlarının uygulanması ile lipit profilinin düzeltilmesinde yararlı sonuçlar alınmıştır.^[28] Diğer yönlerden optimal risk profili olan kadınlarda bile ilaç dışı yöntemlerle LDL-kolesterol 160 mg/dl'nin altına düşürülemiyorsa ilaç tedavisine başlanmalıdır (AHA'nın kadınlarda primer KV korunma kılavuzu riskli grup denilen gruptaki kadınlarda bu oranı 130 mg/dl olarak belirlenmiştir). Yüksek riskli kadınlarda ise hedef LDL-kolesterol düzeyi 100 mg/dl ve altıdır.^[2,11] Ancak özellikle KV riski yüksek olmayan kadınlarda statin tedavisinin KV olay riskini ve mortaliteyi azaltmadığı yönünde eski analizler mevcuttur.^[29] Buna karşılık kadınların daha çok sayıda temsil edildiği yeni çalışmaları da dikkate alan yeni bir meta-analizde statinlerin cinsiyetten bağımsız olarak primer korunmada da riski azalttığı gösterilmiştir.^[30]

3) Sigara:

Sigara, önlenmesi mümkün olan en önemli KV risk faktörüdür. INTERHEART çalışmasında; kadınların KV hastalıklara daha geç yakalanmalarının büyük ölçüde erkeklere oranla daha az sigara içmeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[5] Ancak hem yurtdışında, hem de Türkiye'de yapılan çalışmalar kadınların sigara içme oranlarının giderek arttığını göstermektedir.^[31,32] Epidemiyolojik çalışmalara göre sigara KAH'ını 2 kat, KAH'a bağlı mortaliteyi ise %70 oranında artırmaktadır.^[33] Nurses Health Study'de halen sigara içiyor olmanın kadınlarda hem ölümcül (RR:4.3) hem de ölümcül olmayan (RR:3-88) ME riskini artırdığını gösterilmiştir.^[34] Bu risk 1-4/gün sigara içen kadınlarda bile hiç içmeyenlere oranla 2 kat fazladır.^[35] INTERHEART çalışmasında da 1-19 sigara/gün ve fazla içen kadınlarda risk 5 kat artmış bulunmuştur.^[5] Bir milyondan fazla Amerikalının 6 yıl izlendiği bir çalışmada da 65 yaşın üstündeki kadınlarda sigara içiciliğinin KAH riskini %70 artırdığı gösterilmiştir.^[36] Buna karşılık Nurses Health Study'de sigarayı bırakma durumunda; sigaranın KAH üzerine olan olumsuz etkisinin 2-3 yıl içinde kaybolduğu gösterilmiştir.^[37] Kadınlar sigarayı bırakmada erkeklere oranla daha zorlanmaktadır. Bunda en önemli etken kilo alma korkusudur. Sigara bırakmanın ortalama 5 kg. civarında bir kilo artışına neden olduğu bildirilmiştir. Nadiren bu durum 10 kg. aşmaktadır.^[38] Kilo artışının sigarayı bırakmaktan doğan yararı gölgelemesi istenmeyen bir durumdur.^[39] Sigarayı bırakma çabaları sırasında kilo artışının önlenmesi de kuvvetle teşvik edilmelidir.

4) Diyabetes mellitus:

Diyabet her yaş grubundaki kadın için önemli bir KV risk faktörüdür.^[30] Diyabet öyküsü kadınlarda KV mortaliteyi %37 oranında artırmaktadır. Diyabetik erkeklerde KV hastalık riski 2-3 kat artarken, kadınlardaki risk artışı 3-7 kattır. Kadınlarda var olan bu artmış mortalitenin cinsiyete özgü artış mı olduğu yoksa diyabetik kadınlarda eşlik eden risk faktörlerinin erkeklerden daha fazla olmasına mı bağlı olduğu kesin değildir.^[2,40]

Amerikan Diyabet Cemiyeti 45 yaşın üstündeki kadınlarda ve erkeklerde 3 yılda bir diyabet taraması yapılmasını önermektedir.^[41] Gestasyonel diyabeti ve polikistik over sendromu olan kadınlarda bu tarama daha erken başlamalıdır.^[2] Hamilelik sırasında açlık kan şekeri 121 mg/dl üzerine çıkan kadınlarda postpartum diyabet gelişme riski 21 kat artmaktadır.^[42] Bu kadınlar doğumdan sonra 6-12 ay içinde hamilelik öncesi kilolarına dönmeleri ve fiziksel aktivite yapmaları için teşvik edilmelidir.^[2]

5) Metabolik sendrom:

Yurtdışı kaynaklarda metabolik sendrom prevalansı kadınlarda ve erkeklerde çok farklı değildir.^[2] Ancak MET-SAR çalışmasına göre Türkiye'de metabolik sendrom prevalansı kadınlarda %39,6 ve erkeklerde %28'tir. 70 yaş üzerinde ise prevalans kadınlarda %70, erkeklerde %49 bulunmuştur.^[24] Metabolik sendromun temeli insülin direncidir. Framingham çalışmasına göre bozulmuş açlık glukozu kadınlarda aşikar diyabete benzer KV risk artışına neden olmaktadır.^[43] Bu nedenle Türk kadınlarındaki metabolik sendrom oranlarının yüksekliği KV riskleri adına ürkütücüdür.

6) Obezite ve fiziksel inaktivite:

Kadınlarda fazla kilolu olmak diyabet riskini 3 kat, obez olmak 9 kat artırmaktadır. Fiziksel inaktivite de diyabetin bağımsız bir öngörücüsüdür.^[2] Nurses Health Study'de Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ve fiziksel inaktivite diyabetten bağımsız olarak da KV mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü bulunmuştur.^[45] WHI çalışmasında yürüme ve düzenli egzersizin yaş, VKİ ve veetnisiteden bağımsız olarak KV olayları azalttığı gösterilmiştir.^[46]

Türkiye'de durum: TEKHARF çalışması Türk kadınlarında obezitenin ciddi bir sorun olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmaya göre 40 yaşın üzerinde Türkiye'de kadınların %46,6'sı obez kapsamına girmektedir.^[47] Fiziksel inaktivite açısından da; Türk kadınlarının 2/3'sinin 40 yaşından sonra ya çok az ya da az fiziksel aktivite yaptığı anlaşılmaktadır.^[48]

Obezite ve fiziksel inaktiviteye paralel olarak her yaş grubundaki Türk kadınlarında diyabet prevalansı erkeklerden fazladır.^[49]

7) Hormonal durum ve üreme fonksiyonu:

Kadınlarda KV risk ile menarş yaşı, doğum yaşı, doğum sayısı gibi faktörler arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır.^[2] Kadınlarda KV hastalık riskinin erkeklere oranla daha ileri yaşlarda ortaya çıkması durumuna genel olarak pre-menopozal korunma adı verilmektedir. Ancak kadınlarda var olduğu kabul edilen bu korunma menopozda birden sona ermemekte yaklaşık 20 yıl daha devam etmektedir. Dolayısı ile kadınlarda olduğu varsayılan bu korunmada östrojen hormonunun etkisi tartışmalıdır.^[12] Esasen HERS ve WHI çalışmaları da östrojenin KV hastalıklarından koruduğu inancını önemli ölçüde sarsmıştır.^[2] Kadınların KV hastalıklara daha geç yaşlarda yakalanmasının; risk faktörlerinin kadınlarda daha ileri yaşlarda kümelenmesi ile mi alakalı olduğu yoksa başka bir koruyucu mekanizmanın mı olduğu konusu halen tartışmalıdır. Örneğin LDL oksidasyonunu geciktiren anti-oksidan enzimlerin kadınlarda erkeklere oranla daha ileri yaşlara kadar aktivitelerini koruduğu ve bunun ateroskleroza geciktirdiği ileri sürülmektedir.^[12] Ancak premenopozal kadınlarda polikistik over sendromunun; risk faktörlerinin kümeleşmesine yol açarak majör KV olayları artırabildiği bilinmektedir. Ovulatuvar sikluskadaki düzensizlikler de özellikle premenopozal dönemde majör KV olayları artırabilmektedir.^[7,50] Bunlar da hormonal durumun risk faktörlerini etkileyerek KV riski artırabileceğini düşündürmektedir.

8) Diğer risk faktörleri:

Aile Öyküsü: Anne ve babada 60 yaşında önce ME geçirme öyküsü olması kadınların KV olay riskini diğer faktörlerden bağımsız olarak artırmaktadır.^[51]

Kadınlarda depresyonun KV hastalıklarla ilgili mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir.^[52] Miyokart enfarktüsü sonrası sempatik aktivasyonun kadınlarda daha fazla olduğu ve bunun özellikle genç kadınlarda ME sonrası mortalite artışında rolü olabileceği düşünülmektedir.^[53]

9) İnflamasyon ve KV risk:

Kadınların C-reaktif-protein (CRP) düzeyleri puberteden başlayarak erkeklere oranla daha yüksek seyretmektedir.^[54] Bu bulgu kadınlarda enflamasyonla seyreden otoimmün hastalıkların (örneğin sistemik lupus eritamatosisi veya romatoid artirit) daha sık görülmesi ile paraleldir.^[7] TEKHARF çalışmasında da Türk kadınlarında

özellikle 40'lı yaşlardan sonra CRP düzeylerinin erkeklerden daha yüksek olduğu ve bunun da metabolik sendrom gelişiminde belirleyici olduğu gösterilmiştir.^[55] Kadınlarda iskemik kalp hastalığının fizyopatolojisinde enflamasyonun önemli rolü olduğu ve diğer risk faktörleri ile sinerjik etkisi olduğu kabul edilmektedir.^[7]

Sonuç:

Kalp-damar hastalıklarının en az %80 oranında risk faktörlerine bağlı olarak geliştiği ve risk faktörlerinin optimal düzeye getirilmesinin KDH'a bağlı morbidite ve mortaliteyi %80-90 oranında azalttığı bilinmektedir. Kadınlarda da genel kanının aksine, en önemli ölüm nedeni kalp-damar hastalıklarıdır ve bu hastalıkların oranı kadınlarda giderek artmaktadır. Bu artışta bazı risk faktörlerinin kadınlarda daha genç yaşlardan itibaren görülme sıklığının artması (örneğin sigara, hipertansiyon vb.) önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle Türkiye'de kadınlarda KV risk faktörlerinin düzeyi ürkütücü boyutlardadır. Hem kadınlarda hem de hekimler düzeyinde bu hastalıklarla ve risk azaltılması ile ilgili farkındalığın artırılması ve gerekli önlemlerin teşvik edilmesi zorunludur.

Kaynaklar

1. Ulusal Hastalık Yüku ve Maliyet Etkililik Projesi. T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Müdürlüğü, Başkent Üniversitesi, Ankara, 2004, sf 124-222.
2. Engberding N, Wenger NK. Cardiovascular disease prevention tailored for women. Expert Review of Cardiovascular Therapy. 2008; 6:1123-34
3. Ford ES, Capewell S. Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 2128-32
4. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. Prevalance of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. JAMA. 2003; 290: 898-904
5. Anand SS, Islam S, Rosegren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH et al. Risk factors for MI in women and men: Insights from the INTERHEART study. Eur Heart J. 2008; 29: 932-40
6. Chugh SS, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Reinier K, Mariani R, Gunson K, Jui J. Women have lower prevalence of structural heart disease as a precursor to

- sudden cardiac arrest. The ore-SUDS (Oregon Sudden Unexpected Death Study). *J Am Coll Cardiol.* 2009 ; 54: 2006-2011
7. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz NB. Women and ischemic heart disease: Evolving Knowledge. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: 1561-1575
 8. Michos ED, Nasir K, Braunstein JB, Rumberger JA, Budoff MJ, Post WS, Blumenthal RS. Framingham risk equation underestimates subclinical atherosclerosis risk in asymptomatic women. *Atherosclerosis.* 2006; 184: 201-206
 9. Lakoski SG, Greenland P, Wong ND, Schreiner PJ, Herrington DM, Kronmal RA, Liu K, Blumenthal RS. Coronary artery calcium scores and risk for cardiovascular events in women classified as “low risk” based on Framingham risk score: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med.* 2007; 167: 2437-42..
 10. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D’Agostino RB, Beiser A, Wilson PW, Wolf PA, Levy D. Prediction of lifetime risk for C-V disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation.* 2006; 113: 791-8
 11. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, et al. Evidence based guidelines for CV disease Prevention in women. 2007 update. *Circulation* 2007; 115: 1481-501.
 12. Frink RJ, Gender Gap, inflammation and acute coronary disease. *J Invasive Cardiol* 2009; 21: 270-7
 13. Lorens MW, Markus HS, Bots ML Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115: 459-467
 14. Lakoski SG, Greenland P, Wong ND. Schreiner PJ, Herrington DM, Kronmal RA, Liu K, Blumenthal RS. Coronary artery calcium scores and risk for cardiovascular events in women classified as low-risk based on Framingham risk score. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 2437-2442
 15. Onat A, Başar Ö, Keleş İ. et al. Prospektif incelemede koroner mortalitenin en iyi belirleyicisi; kan basıncı. *Türk Kard. Der. Arş.* 2001; 29: 344-53
 16. Chobanian AV, Bakris GI, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-72
 17. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM. Black HR, Manson J, Wong N, et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women. *Hypertension* 2000; 36: 780-89
 18. Bass KM, Newschaffer CJ, Klag MJ, Bush TL. Plasma lipoprotein levels as predictors of cardiovascular death in women. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2009-2216
 19. Bittner V, Johnson D, Zineh I, Rogers WJ, Vido D, Marroquin OC, et al. The Triglyceride/HDL Cholesterol Ratio predicts all-cause mortality in women with suspected myocardial ischemia: a report from the Women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J.* 2009;157:548-55.
 20. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol, Apolipoproteins A and B, standart lipid measures, lipid ratios and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA* 2005; 294: 326-33
 21. The Emerging Risk Factors Collaboration: Major lipids, apolipoproteins and risk of vascular disease. *JAMA;* 2009; 302: 1993-2000
 22. Mahley RW; Palaoğlu KE, Atak Z, Dawson-Pepin J, Langlois AM, Cheung V Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *J Lipid Res.* 1995; 36: 839-59
 23. Onat A, Hergenç G, Uzunlar B. et al. Türk toplumunda koroner risk faktörü olarak HDL-kolesterol. *Türk Kardiyoloji Dern. Arş.* 2003; 31: 9-16
 24. Kazan Ö, Oğuz A, Abacı A, Erol C, Öngen Z, Temizhan A, Çelik S. Prevalence of metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin. Nutr* 2007; 31: 548-53.
 25. 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; 58: 1393-1399.

26. Ansell BJ, Fonarow GC, Fogelman AM. The Paradox of dysfunctional high-density Lipoprotein. *Curr Opin Lipidol* 2007 ; 18 : 427-34.
27. Schaefer EJ, AiM, Otokozawa S. et al. Small dense LDL cholesterol, HDL particles, insülin, adiponektin, glykated albumin as prospective risk factors in the Framingham study. *Atherosclerosis* 2008; 9 (1 suppl): 10
28. Stefanick ML, Mackey S, Sheehan M, Ellsworth N, Haskell WL, Wood PD. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *N Eng J Med* 1998; 339: 12-20.
29. Walsh JM, Pignone M, Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004; 291: 2243-52.
30. Brugs JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease. Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 338: b2376.
31. Bassuk SS, Manson JE. Lifestyle and Risk of Cardiovascular Disease and Diabetes in Women. A Review of the epidemiologic evidence. *Am J Lifestyle Med.* 2008; 2: 191-213.
32. Onat A, Başar Ö, Erer B. et al. Yetişkinlerimizde sigara içmenin sıklığı, HDL ile ilişkisi ve koroner olaylara etkisi. *Türk Kardiyoloji Dern. Arş.*: 2001; 29: 493-98.
33. Bolego C, Poli A, Paoletti R. Smoking and gender. *Cardiovasc Res.* 2002; 53:568-576
34. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B, et al. Smoking cessation and time course of decreased risk of Coronary heart disease in middle aged women. *Arch Intern Med* 1994; 154: 169-175.
35. Dunn NR, Faragher B, Thorogood M, de Caestecker L, MacDonald TM, McCollum C, et al. Risk of myocardial infarction in young female smokers. *Heart* 1999; 82: 581-83.
36. Thun MJ, Apicella LF, Henley SJ. Smoking vs other risk factors as the cause of smoking-attributable deaths. *JAMA* 2000; 284: 706-712.
37. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, Diaz et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study. *Lancet* 2006; 368: 647-658.
38. Charney P, Women and coronary artery disease. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RE (eds), *Hurst's the Heart*. Mc-Graw Hill, New York, 2004 sf 2285-98.
39. 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.
40. Haxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with in men and women. *BMJ* 2006; 332: 73-78.
41. American Diabetes Association Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 2002; 25 (Supp 1): S1-S147.
42. Schafer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang AH Peters RK, Kjos SL. Clinical predictors for a high risk for the development of diabetes mellitus in the early puerperium in women with recent gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 751-56.
43. Levitzky YS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Meigs JB, Murabito JM, Vasan RS, et al. Impact of impaired fasting glucose on cardiovascular disease . Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2008 ; 51 : 264-70.
44. Hu FB, Willet WC, Li T, Stampfer MJ, Colditz GA, Manson JE. Adiposity as compared with physical activity in predicting Mortality among women. *N Eng J Med* 2004 ; 351 : 2694-2703.
45. Zhang C, Rexrode KM, Van dam RM, Li TY, Hu FB. Abdominal obesity and the risk of all-cause cardiovascular and cancer mortality. Sixteen years of follow-up in US women. *Circulation* 2008; 117: 1658-67.
46. Manson JE, Greenland P, Lacroix A, Stefanick ML, Mouton CP, Oberman A, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Eng J Med* 2002 ; 347 ; 716-25.

47. Onat A. Türkiye de obezitenin kardiyovasküler hastalıklara etkisi. Türk Kardiyoloji Dern. Arş. 2003 31: 273-82.
48. Onat A. Fiziksel etkinlik, metabolik bozukluklardan korunma ve koroner mortalite. In: Onat A (ed) Türk Halkının Kalp Sağlığı. Argos-cortex iletişim hizmetleri, İstanbul, 2007 sf: 140-145.
49. 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. Metabolism 2005; 54:800-808
50. Shaw LJ, Bairey-Merz CN, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androjen measurements at high risk for worsening cardiovascular event free survival. results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 1276-84.
51. Colditz GA, Stampfer MJ, Willet WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of parental history of myocardial infarction and coronary heart disease in women. Am J Epidemiol 1986; 123: 48-58.
52. Whang W, Kubzansky LD, Kawachi I, Rexrode KM, Kroenke CH, Glynn RJ, et al. Depression and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease in women: results from the Nurses' Health Study. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 950-8.
53. Hogarth AJ, Graham LN, Mary DA, Greenwood JP. Gender differences in sympathetic neural activation following uncomplicated acute myocardial infarction. Eur Heart J 2009; 14: 1764-60.
54. Wong ND, Pio J, Valencia R, Thakal G. Disrubution of C-reactive prot and its relation to risk factors and coronary heart disease risk estimation in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. Prev Cardiol 2001; 4: 109-114.
55. Onat A, Hergenç G. Erişkinlerimizde plazma CRP, Fibrinojen ve Kompleman C3 düzeyleri ve anlamı. In: Onat A (ed): Türk Halkının Kalp Sağlığı, Argos-cortex iletişim hizmetleri, İstanbul, 2007 sf: 146-155.