

Araştırma Makalesi/Research Article

Aterojenik Plazma İndeksi ile Demir Metabolizması Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Investigation of the Relationship Between Atherogenic Plasma Index and Iron Metabolism

Seda ÇELİK¹, Oğuzhan TUĞRUL²

Öz: Amaç: Demir, vücudumuz için oldukça önemli bir elementtir; ancak hücre içi kararsız demir yükü, reaktif oksijen türlerinin oluşmasına ve hücre hasarına yol açabilmektedir. Çalışmamız ile kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olan plazma lipid düzeyi ile demir metabolizması arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 2015-2023 yılları arası Kardiyoloji Polikliniği'nde takip edilen 559 hastadan alınan veriler retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet ve kan tetkiklerinin sonuçları hastane veri tabanından alınarak SPSS 26.0 ile analiz edilmiştir. Aterojenik Plazma İndeksi (AIP) log (trigliserit /yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol) hesabı ile elde edilmiştir. Bulgular: Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 36,73±13,92 yıl olup kadın erkek cinsiyet dağılımı ise 452/107 kişi şeklinde idi. Hastalar AIP düzeylerine göre -0,3 ile 0,1 arası düşük risk, 0,1 ile 0,24 arası orta risk ve 0,24'ün üzeri yüksek risk olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Gruplar arasında AIP düzeyi arttıkça yaş ortalamasının ve erkek cinsiyet dağılım yüzdesinin arttığı izlendi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,001). Gruplar arasında demir düzeyi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiş iken (p=0,056) demir bağlama kapasitesi, total demir bağlama kapasitesi, transferrin, transferrin saturasyonu ve ferritin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermişti; p değerleri sırasıyla 0,005; 0,029;0,023; 0,014 ve <0,001 şeklinde idi. Sonuç: Demir metabolizması parametreleri kardiyovasküler hastalıkların tanı ve takibinde oldukça önemli bir yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: Demir, Metabolizma, Lipid.

Abstract: Objective: Iron is a very important element for our body; however, intracellular unstable iron load may lead to the formation of reactive oxygen species and cellular damage. We aimed to investigate the relationship between iron metabolism and plasma lipid levels, which is an important risk factor for cardiovascular diseases. Methods: In our study, the data obtained from 559 patients who were followed up in the Cardiology Outpatient Clinic between 2015 and 2023 were analysed retrospectively. Age, gender and blood test results of the patients were obtained from the hospital database and analysed with SPSS 26.0. Atherogenic Plasma Index (AIP) was obtained by log (triglyceride/high density lipoprotein cholesterol) calculation. Results: The mean age of the patients in our study was 36.73±13.92 years and the gender distribution was 452/107. Patients were divided into 3 groups according to AIP levels: low risk between -0.3 and 0.1, intermediate risk between 0.1 and 0.24 and high risk above 0.24. It was observed that the mean age and the percentage of male sex distribution increased as the AIP level increased between the groups and a statistically significant difference was found (p<0.001). While iron level did not show statistically significant difference between the groups (p=0.056), iron binding capacity, total iron binding capacity, transferrin, transferrin saturation and ferritin level showed statistically significant difference; p values were 0.005, 0.029, 0.023, 0.014 and <0.001, respectively. Conclusion: Iron metabolism parameters may be an important guide in the diagnosis and follow-up of cardiovascular diseases.

Keywords: Iron, Metabolism, Lipid.

¹Sorumlu Yazar: Dr. Öğretim Üyesi, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Tıp Fakültesi, ORCID:0000-0003-2055-3537; sedacelik@agri.edu.tr

Asst. Prof. Dr., Ağrı İbrahim Çeçen University, Faculty of Medicine

²Dr. Öğretim Üyesi, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Tıp Fakültesi, ORCID:0000-0001-7009-4442, otugrul@agri.edu.tr

Asst. Prof. Dr., Ağrı İbrahim Çeçen University, Faculty of Medicine

Giriş

Demir, kütle bakımından dünyada en çok bulunan elementtir ve yer kabuğunda en çok bulunan dördüncü elementtir (Frey ve Reed, 2012). Kardiyovasküler sistem, metabolik aktivitesini sürdürmek için demire ihtiyaç duyar. Demir, oksijenin taşınması ve depolanmasında, mitokondriyal fonksiyonda ve enzim aktivitesinde önemli bir rol oynar. Bununla birlikte aşırı demir, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu katalize etme ve oksidatif hasarı artırma özelliğinden dolayı kardiyotoksik olarak da değerlendirilmektedir (Sawicki vd., 2023).

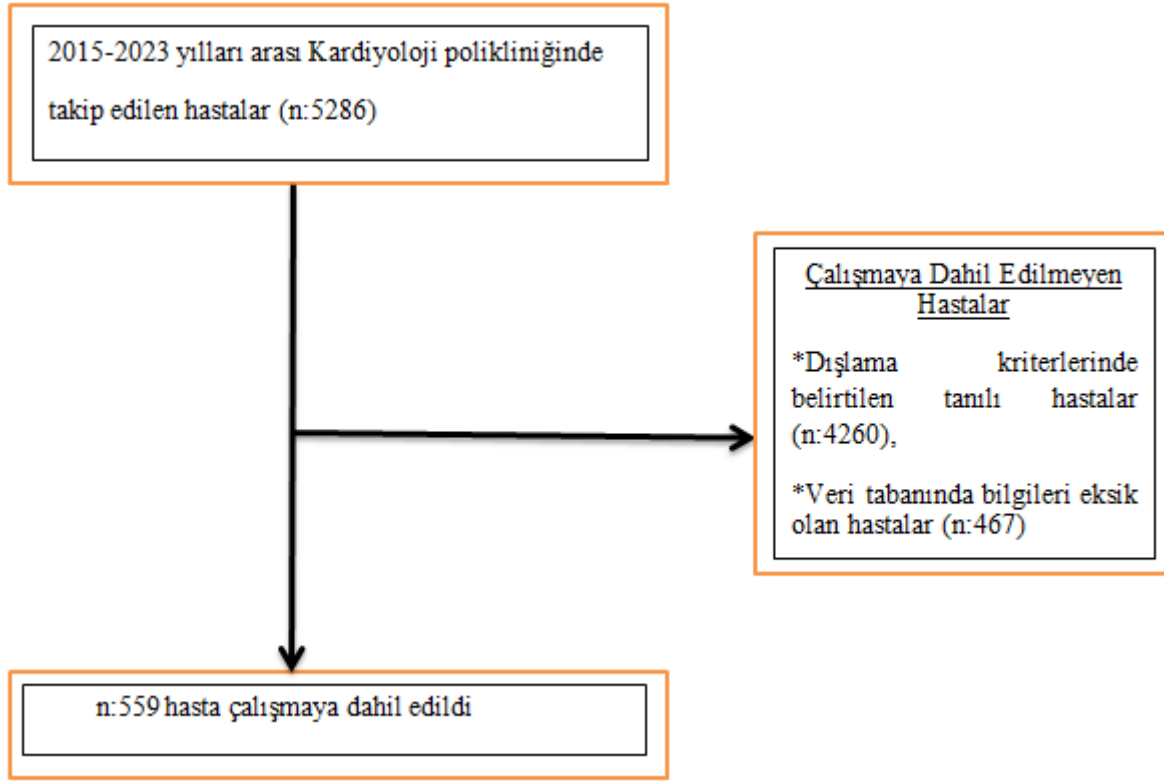
Dislipidemi, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C), toplam kolesterol ve trigliserit düzeylerinde (TG) artma ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C) düzeyinde azalma olarak tanımlanmaktadır (Sniderman vd., 2011). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda araştırmacılar plazma lipit profilinin kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için önemli bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdi (Sniderman vd., 2011; Niroumand vd., 2015). KVH, dünya çapında ölümlerin üçte birinin nedenidir ve KVH risk faktörlerinin artmasıyla bu oranın daha da artması beklenmektedir (Niroumand vd., 2015). Daha önce LDL-C'nin önemli bir risk faktörü olduğu ve tedavi hedefi olduğu varsayılmıştı. Bununla birlikte, LDL-C'nin önerilen seviyelere düşmesinin ardından kardiyovasküler risklerin yaklaşık yarısının devam etmesi nedeniyle araştırmacılar yeni risk belirteçlerini araştırmaya yönelmiş ve LDL-C dahil serum kolesterol düzeylerine ek olarak, $\log(TG / HDL-C)$ formülü kullanılarak hesaplanan aterosjenik plazma indeksini (AIP) saptamışlardı (Zhu vd., 2015). Kardiyovasküler sistemin, özellikle de kalbin işlevi, yeterli demir seviyelerine dayanan mitokondriyal işlevle güçlü bir şekilde bağlantılıdır. Klinik olarak demir metabolizmasını değerlendirmek için kullanılan standart testler arasında serum ferritin, serum demir, transferrin ve transferrin saturasyonu (TS) yer almaktadır (Wang vd., 2010). Bu çalışmayla KVH risk faktörlerinden kabul edilen AIP ile demir metabolizması arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25.01.2024 tarih ve 43 sayılı kararı ile alınan etik onay ile yürütülmüş ve çalışmamız Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamız 2015–2023 yılları arasında Kardiyoloji Polikliniği'nde takip edilen hastaların verilerinin retrospektif olarak incelenmesi ile gerçekleştirildi. Polikliniğe başvuran hastaların hastane veri tabanındaki kayıtlarından elde edilen verilerle bilinen diyabet, hipertansiyon, kalp hastalığı, karaciğer hastalığı, böbrek hastalığı ve herhangi bir kronik sistemik hastalık öyküsü

olmayan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Lipid düşürücü ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı (Şekil 1).



Şekil 1. Çalışma Katılımcılarına Yönelik Akış Şeması

Çalışmamızda hastaların yaşı, cinsiyeti, komorbid hastalıkları, kullandığı ilaçlar ve kan tetkikleri incelenmiş olup hastaların hastaneye ilk başvurularında alınan kan tetkiklerinin sonuçları çalışmaya dahil edildi. Mükerrer hastane başvurularında ilk başvuru anında alınan tetkik sonuçları esas alındı. Hastalardan alınan venöz kan örneklerinde tam kan sayımı parametreleri (Beyaz kan hücresi, nötrofil, lenfosit, platelet ve hemoglobin), C-reaktif protein, albümin, total kolesterol, LDL-C, HDL-C, TG, demir, demir bağlama, total demir bağlama kapasitesi, transferrin, transferrin saturasyonu ve ferritin düzeyleri hastane merkez laboratuvarında çalışıldı. Sonuçlar hastane veri tabanından alınarak analiz edildi. Verilerde CRP / albümin, nötrofil sayısı / lenfosit sayısı, non-HDL-C (Total kolesterol – HDL-C) ve sistemik immün inflamatuvar indeks (Sİİ) (Nötrofil sayısı*platelet sayısı/ lenfosit sayısı) (Xia, Xia, Wu, Li, Li ve Zhang, 2023) sonuçları hesaplamalarla elde edildi. Analiz için IBM Statistical Package for Social Science Program (SPSS) versiyon 26.0 kullanıldı ve verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan veriler One Way ANOVA analizi ile, normal dağılıma uymayan veriler Kruskal Wallis analizi ile incelendi. Anlamlılık saptanan verilerde gruplar arası karşılaştırmada Bonferroni

düzeltilmeli Mann Whitney U testi uygulandı ve düzeltme sonrası $p \leq 0,017$ anlamlılık için sınır kabul edildi. Veriler arası korelasyon Pearson ve Spearman korelasyon analizleri ile gerçekleştirildi. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-Kare testi kullanıldı ve $p \leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza 559 hasta dahil edilmiş olup bu hastaların yaş ortalaması $36,73 \pm 13,92$ yıl olup kadın erkek cinsiyet dağılımı ise 452/107 kişi şeklinde idi. Hastalar AIP düzeylerine göre -0,3 ile 0,1 arası düşük risk, 0,1 ile 0,24 arası orta risk ve 0,24'ün üzeri yüksek risk olmak üzere 3 gruba ayrıldı, grup ayırımında AIP KVH risk ölçütü olarak değerlendirildi (Dobiášová, 2006). Buna göre oluşturulan gruplar arasında AIP düzeyi arttıkça yaş ortalamasının arttığı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu izlendi ($p < 0,001$). Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında AIP düzeyi arttıkça erkek cinsiyet dağılım yüzdesinin arttığı izlendi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,001$). Gruplar arasında demir düzeyi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiş iken ($p = 0,056$) demir bağlama kapasitesi, total demir bağlama kapasitesi, transferrin ve transferrin saturasyonu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermişti; p değerleri sırasıyla 0,005; 0,029; 0,023 ve 0,014 şeklinde idi. Ferritin düzeyi AIP düzeyi arttıkça artmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmuştu ($p < 0,001$). Hastaların lipid parametreleri incelendiğinde ise gruplar arasında total kolesterol, LDL-C, TG, Non-HDL ve HDL-C düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmişti ($p < 0,001$). Ayrıca CRP düzeyi ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiş iken ($p < 0,001$) albümin ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemişti ($p = 0,140$). Hastaların tam kan sayımı parametrelerinde ise gruplar arasında beyaz kan hücresi, nötrofil, lenfosit sayıları ve hemoglobin düzeyi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiş iken (p değerleri sırasıyla $< 0,001$; 0,018; $< 0,001$ ve $< 0,001$) platelet sayısı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemişti ($p = 0,625$). Oran ve indeks değerlerine bakıldığında ise gruplar arasında sadece CRP/albumin düzeyi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermişti ($p < 0,001$); nötrofil/lenfosit ve Sİİ düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemişti (p değerleri sırasıyla 0,148 ve 0,155) (Tablo 1).

Tablo 1: Aterojenik Plazma İndeksine Göre Oluşturulan Gruplarda Verilerin Karşılaştırılması

	AIP (Tüm)	AIP (<0,1) n:108	AIP (0,1 – 0,24) n:94	AIP (>0,24) n:357	p
Yaş (Yıl)	36,73±13,92	28,27±9,50 ^a	32,84± 13,98 ^a	40,32±13,68 ^b	<0,001
Cinsiyet (K/E)	452/107	99/9	82/12	271/86	<0,001
Demir (ug/dL)	80,19±38,63	73,92±42,75	85,98±39,60	80,56±36,86	0,056
Demir Bağlama Kapasitesi (ug/dL)	303,96±76,20	321,30±81,52 ^a	291,64±70,56 ^b	301,96±75,28 ^b	0,005
Total Demir Bağlama Kapasitesi (ug/dL)	384,15±55,50	395,23±56,69 ^a	377,62±52,82 ^b	382,52±55,52 ^b	0,029
Transferrin (ug/dL)	2,87±0,55	3,01±0,59 ^a	2,84±0,54 ^b	2,84±0,53 ^b	0,023
Transferrin Saturasyonu (%)	21,65±11,14	19,56±12,25 ^a	23,35±10,77 ^b	21,84±10,82 ^b	0,014
Ferritin (ng/mL)	40,80±50,78	21,04±32,98 ^a	36,80±50,93 ^b	47,83±53,52 ^c	<0,001
Total Kolesterol (mg / dL)	179,89±41,36	162,55±41,55 ^a	168,72±35,69 ^a	188,08±40,48 ^b	<0,001
HDL Kolesterol (mg / dL)	51,35±10,07	58,88±10,58 ^a	53,86±9,71 ^b	48,42±33,65 ^c	<0,001
LDL Kolesterol (mg / dL)	124,46±33,33	106,47±33,65 ^a	114,72±27,26 ^b	132,47±31,92 ^c	<0,001
Trigliserit (mg / dL)	143,65±99,80	56,46±14,46 ^a	81,55±15,82 ^b	186,38±101,63 ^c	<0,001
Non-HDL Kolesterol (mg / dL)	128,53±38,51	103,66±35,40 ^a	114,86±29,33 ^b	139,66±36,91 ^c	<0,001
CRP (mg/L)	3,52±4,07	2,01±3,70 ^a	3,23±4,30 ^b	4,06±4,01 ^c	<0,001
Albumin (mg/dL)	44,80±3,16	45,34±2,88	44,71±3,17	44,66±3,23	0,140
Beyaz Kan Hücreleri (10 ⁹ /L)	6,94±1,40	6,54±1,36 ^a	6,63±1,32 ^a	7,14±1,40 ^b	<0,001
Nötrofil Sayısı (10 ⁹ /L)	4,12±1,09	3,91±1,12 ^a	3,99±1,03 ^a	4,21±1,09 ^b	0,018
Lenfosit Sayısı (10 ⁹ /L)	2,24±0,59	2,08±0,50 ^a	2,08±0,54 ^a	2,33±0,61 ^b	<0,001
Platelet Sayısı (10 ⁹ /L)	284,87±67,68	280,87±66,71	288,55±63,81	285,12±69,07	0,625
Hemoglobin Düzeyi (gr/dL)	14,08±1,55	13,54±1,43 ^a	14,04±1,21 ^b	14,25±1,63 ^b	<0,001
CRP/ Albumin	0,08±0,09	0,04±0,08 ^a	0,07±0,10 ^b	0,09±0,09 ^c	<0,001
Nötrofil Sayısı/ Lenfosit Sayısı	1,95±0,71	1,98±0,72	2,03±0,71	1,92±0,71	0,148
Sistemik İmmün İnflamatuar İndeks Aterojenik Plazma İndeksi	557,76±253,44	555,20±237,01	590,52±253,05	549,91±258,30	0,155
	0,37±0,29	-0,03±0,16 ^a	0,17±0,03 ^b	0,54±0,20 ^c	<0,001

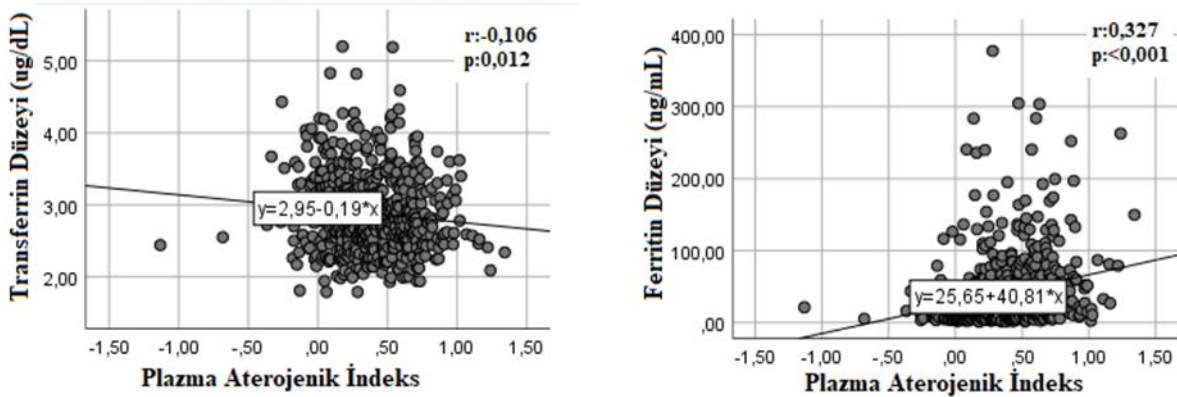
^{a,b,c} : aynı harflendirme olan gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamış iken, farklı harflendirme yapılan gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır.

AIP düzeyi ile diğer verilerin korelasyonları analiz edildiğinde ise yaş (r=0,414; p<0,001), ferritin (r=0,327; p<0,001), total kolesterol (r=0,358; p<0,001), HDL-C (r=-0,494; p<0,001), LDL-C (r=0,426; p<0,001), TG (r=0,959; p<0,001), CRP (r=0,357; p<0,001), albümin (r=-0,083; p=0,049), beyaz kan hücresi (r=0,204; p<0,001), nötrofil sayısı (r=0,114; p=0,007), lenfosit sayısı (r=0,222; p<0,001), hemoglobin (r=0,230; p<0,001), CRP/albumin (r=0,358; p<0,001), nötrofil sayısı/lenfosit sayısı (r=-0,086; p=0,041) istatistiksel olarak

anlamli korele idi (Tablo 2). Demir metabolizmasi parametrelerinden olan transferrin duzeyi ve ferritin duzeyinin AIP duzeyi ile korelasyon grafigi sekil 2' de gosterilmistir.

Tablo 2: Aterojenik Plazma İndeksi ile Diğ er Verilerin Korelasyonu

	Aterojenik Plazma İndeksi	
	r değ eri	p
Yaş (Yıl)	0,414	<0,001
Demir (ug/dL)	0,019	0,651
Demir Bağ lama Kapasitesi (ug/dL)	-0,054	0,201
Total Demir Bağ lama Kapasitesi (ug/dL)	-0,079	0,061
Transferrin (ug/dL)	-0,106	0,012
Transferrin Saturasyonu (%)	0,031	0,471
Ferritin (ng/mL)	0,327	<0,001
Total Kolesterol (mg/dL)	0,358	<0,001
HDL Kolesterol (mg/dL)	-0,494	<0,001
LDL Kolesterol (mg/dL)	0,426	<0,001
Trigliserit (mg/dL)	0,959	<0,001
Non-HDL Kolesterol (mg/dL)	0,506	<0,001
CRP (mg/L)	0,357	<0,001
Albumin (mg/dL)	-0,083	0,049
Beyaz Kan Hücresi (109/L)	0,204	<0,001
Nötrofil Sayısı (109/L)	0,114	0,007
Lenfosit Sayısı (109/L)	0,222	<0,001
Platelet Sayısı (109/L)	-0,003	0,936
Hemoglobin (gr/dL)	0,230	<0,001
CRP/Albumin	0,358	<0,001
Nötrofil Sayısı /Lenfosit Sayısı	-0,086	0,041
Sistemik İmmün İnflamatuar İndex	-0,077	0,069



Şekil 2. Aterojenik Plazma İndeksi ile Transferrin Düzeyi ve Ferritin Düzeyinin Korelasyon Grafikleri

Tartış ma

Demir homeostazisi kardiyovasküler fizyolojide kritik bir rol oynamaktadır ve hem demir eksikliği hem de aş ır ı demir yükü kardiyovasküler sistem üzerine zararlı etkilere neden olabilmektedir (Sawicki vd., 2023). Çalışmamız ile klinik kullanımda yaygın olarak kullanılan

demir metabolizması parametreleri ile AIP arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda AIP düzeyi ile yaş arasında pozitif orta düzeyde korelasyon izlenmiş ve gruplar arasında yaş ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı artış göstermişti. Aynı zamanda cinsiyet dağılımları açısından AIP düzeyi arttıkça erkek cinsiyet yüzdesi artmıştı. Sonuçlarımıza benzer şekilde Shi ve Wen (2023) yayınladığı 10.099 Amerikalı katılımcı üzerinde gerçekleştirdiği çalışmalarında da AIP düzeyine göre oluşturulan gruplar arasında yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiş ve erkek cinsiyet dağılımı AIP düzeyi arttıkça artmıştı.

Shin vd. (2022) Koreli yetişkin erkeklerde AIP çeyrek dilimleri ile besin alımı ve lipid profili arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında AIP ile total kolesterol, TG, LDL-C arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif, HDL-C düzeyleri arasında ise anlamlı negatif ilişki saptamıştı. AIP ile lipid profili arasındaki ilişki Bo vd. (2018) ve Zhu vd. (2018) çalışmalarında da saptanmış olup bu sonuç için birçok farklı mekanizma düşünülebilir. AIP ile kan glukozu ve HbA1c arasında pozitif yönde ilişki olduğu; AIP çeyrek dilimleri arttıkça diyabet prevalansının da arttığının saptandığı Shin vd. (2022) çalışmalarında olduğu gibi normal açlık kan glukozu düzeylerine sahip bireylerde bile insülin direnci ile açlık kan glukozu düzeyleri arasında pozitif bir ilişki olduğu ve insülin direnci oluştuğunda, karaciğerde LDL-C sentezi artarken, yağ dokusunda lipoprotein lipazı aktive eden insülinin etkisi ile kan trigliseritlerinin artmasına neden olabileceği mekanizmalardan biri olabilir. Ayrıca AIP insülin direnci ilişkisi Yin vd. (2023) 9245 katılımcı üzerinde gerçekleştirdiği çalışmalarında da belirtilmiş olup AIP düzeyi ile açlık plazma glukozu, insülin düzeyi ve insülin direnci arasında pozitif ilişki saptanmıştı. Bu sonuç bize Petersen vd. (2020) yayınladığı çalışmalarında belirttiği insülinin suppressor of cytokine signaling-3'e (SOCS3) bağımlı yollarla proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) üretimini ve de novo lipogenezi arttırmasının AIP düzeyi ile lipid metabolizması arasındaki ilişkiyi açıklamaya yardımcı mekanizmalardan biri olabileceği fikrini de düşündürmüştü. Ayrıca Cho vd. (2020) AIP ile beyaz kan hücresi sayısında ve serum CRP'sinde anlamlı pozitif korelasyon saptadığı çalışmalarında belirttiği gibi AIP düzeyi ile inflamasyon arasında ilişki olduğu sonucu bizim çalışmamızda da AIP düzeyi ile beyaz kan hücresi sayısı arasında pozitif bir korelasyon ile teyit edilmişti. İnflamasyonun endojen kolesterol sentezinde ve kolesterol alımında rol oynayan genleri değiştirerek LDL-C klirensini azaltması, LDL-C reseptör ekspresyonunu değiştirerek LDL-C artışına sebep olabileceği Yin vd. (2023) çalışmasında belirtilmiş ve ayrıca Phillips (2014) çalışmasında saptanan proinflamatuvar durumların, hücrel kolesterol homeostazisinin sürdürülmesi ve ters kolesterol

taşınmasında ilk adım olan kolesterol akışının hafifletilmesi yoluyla kolesterol metabolizmasını modüle ederek HDL-C miktarını azaltabileceği mekanizmaları AIP düzeyi ile inflamasyon arasındaki pozitif korelasyonun lipid metabolizmasını etkileyen mekanizmalardan biri olarak düşündürmektedir.

Çalışmamızın ana amacı olan AIP ile demir metabolizması arasındaki ilişkide ise Kiechl vd. (1997) tarafından raporlanan Bruneck çalışmasının 5 yıllık prospektif sonuçları, artan ferritin seviyeleri ve ultrasonografi ile değerlendirilen karotis aterosklerozunun arasında potansiyel bir ilişki olduğu ve Salonen vd. (1992) Doğu Finlandiya'da yapılan Kuopio İskemik Kalp Hastalığı Risk Faktörü Çalışması'nda da benzer şekilde yüksek ferritin düzeyleriyle değerlendirilen demir düzeylerinin, koroner kalp hastalığı için bir risk faktörü olduğu belirtilmişti. Çalışmamızda da ferritin düzeyi ile AIP düzeyi arasında pozitif korelasyon tespit edilmişti. Lee vd. (1999) deneysel çalışmasında ise apolipoprotein E eksikliği olan farelerin aterosklerotik lezyonlarında demir birikimi gözlenmiştir. Ek olarak, anjiyotensin II enjekte edilmiş apolipoprotein E eksikliği olan farelerde abdominal aort anevrizması oluşumunun patofizyolojisinde demirin rol oynadığı da Sawada vd. (2015) tarafından öne sürülmüştür ancak aşırı demir yükünün apolipoprotein E eksikliği olan farelerde ateroskleroza azalttığı da Kirk vd. (2001) tarafından rapor edilmiştir. Literatürde demir düzeyi ile KVH ilişkisi halen netliğini koruyamamakta olup bizim çalışmamızda da demir düzeyi AIP grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. Guo vd. (2022) çalışmalarında koroner arter hastalığında serum demiri, demir bağlama kapasitesi, toplam demir bağlama kapasitesi düzeyleri de dahil olmak üzere demir metabolizması belirteçlerinin serum düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmıştı ($p < 0.001$). Bizim çalışmamızda da demir bağlama kapasitesi, total demir bağlama kapasitesi, transferrin ve transferrin saturasyonu AIP grupları arasında anlamlı farklılık göstermişti ancak gruplar arasında lineer bir artış/azalış izlenmemiştir. İlişkinin daha çok lojistik tipte olabileceğini düşünmekle birlikte AIP < 0,11 ile AIP 0,11-0,24 gruplarında temel artış veya azalışın izlenmesini akut evrede demir metabolizmasının etkilenmesinin daha yüksek derecede olması ile açıklanabileceğini düşünüyoruz. Demir metabolizması ile ateroskleroz arasındaki ilişkinin incelendiği deneysel Hu vd. (2019) çalışmasında ise demir yüklü makrofajların proinflamatuvar bir makrofaj fenotipine doğru polarize olduğu bildirilmiş ve demir yükünün, inflamasyonu indükleyerek makrofajlarda glikolizi artırarak aterosklerozun şiddetini artırdığı raporlanmıştır. Bu çalışmada çalışmamızdan farklı olarak ratlara demir ya hiç verilmemiş ya da yüksek miktarda verilmişti. Yüksek miktar verilen demirin ateroskleroza artırdığı çıkarımı bu açıdan değerlendirilmeli kanaatindeyiz.

Çalışmanın tek bir merkez verilerinden elde edilmiş olması ve popülasyonun geniş olmaması çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmakta iken 8 yıllık verilerin çalışmamızda değerlendirilmiş olması çalışmayı değerli kılmaktadır.

Sonuç

Bütün bu çalışmalar ve çalışma sonucumuz neticesinde AIP ile demir metabolizması arasında bir ilişki olduğuna ve bu ilişkinin akut evrede daha belirgin fark edilebildiğine, kronik evredeki sonuçların daha yüksek katılımlı popülasyon ile tekrar incelenmesi gerektiğine inanıyoruz.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Yazar Katkıları: Fikir: SÇ; Tasarım/Dizayn: OT; Denetleme: SÇ; Veri toplanması ve/veya işlemesi: OT; Analiz ve/veya yorum: SÇ; Literatür Taraması: SÇ; Yazıyı yazan: SÇ; Eleştirel inceleme: OT.

Hakem Değerlendirmesi: İç/Dış bağımsız.

Kaynaklar

- Bo, M. S., Cheah, W. L., Lwin, S., Moe Nwe, T., Win, T. T., & Aung, M. (2018). Understanding the Relationship between Atherogenic Index of Plasma and Cardiovascular Disease Risk Factors among Staff of an University in Malaysia. *J Nutr Metab*, 2018, 7027624. <https://doi.org/10.1155/2018/7027624>
- Cho, S. K., Kim, J. W., Huh, J. H., & Lee, K. J. (2020). Atherogenic Index of Plasma Is a Potential Biomarker for Severe Acute Pancreatitis: A Prospective Observational Study. *J Clin Med*, 9(9), 2982. <https://doi.org/10.3390/jcm9092982>
- Dobiášová M. (2006). API--aterojení index plazmy jako významný prediktor kardiovaskulárního rizika: od výzkumu do praxe [API--atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk: from research to practice]. *Vnitřní lékařství*, 52(1), 64–71.
- Frey, P. A., & Reed, G. H. (2012). The ubiquity of iron. *ACS Chem Biol*, 7(9), 1477–1481. <https://doi.org/10.1021/cb300323q>
- Guo, S., Mao, X., Li, X., & Ouyang, H. (2022). Association between iron status and incident coronary artery disease: a population based-cohort study. *Sci Rep*, 12(1), 17490. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22275-0>
- Hu, X., Cai, X., Ma, R., Fu, W., Zhang, C., & Du, X. (2019). Iron-load exacerbates the severity of atherosclerosis via inducing inflammation and enhancing the glycolysis in macrophages. *J Cell Physiol*, 234(10), 18792–18800. <https://doi.org/10.1002/jcp.28518>
- Kiechl, S., Willeit, J., Egger, G., Poewe, W., & Oberhollenzer, F. (1997). Body iron stores and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck study. *Circulation*, 96(10), 3300–3307. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.10.3300>
- Kirk, E. A., Heinecke, J. W., & LeBoeuf, R. C. (2001). Iron overload diminishes atherosclerosis in apoE-deficient mice. *Clin Invest*, 107(12), 1545–1553. <https://doi.org/10.1172/JCI7664>
- Lee, T. S., Shiao, M. S., Pan, C. C., & Chau, L. Y. (1999). Iron-deficient diet reduces atherosclerotic lesions in apoE-deficient mice. *Circulation*, 99(9), 1222–1229. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.9.1222>
- Niroumand, S., Khajedaluae, M., Khadem-Rezaian, M., Abrishami, M., Juya, M., Khodae, G., & Dadgarmoghaddam, M. (2015). Atherogenic Index of Plasma (API): A marker of cardiovascular disease. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*, 29, 240. Erişim: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4715400/>
- Petersen, K. S., Bowen, K. J., Tindall, A. M., Sullivan, V. K., Johnston, E. A., Fleming, J. A., & Kris-Etherton, P. M. (2020). The Effect of Inflammation and Insulin Resistance on Lipid and Lipoprotein Responsiveness to Dietary Intervention. *Curr Dev Nutr*, 4(11), 160. <https://doi.org/10.1093/cdn/nzaa160>

- Phillips M. C. (2014). Molecular mechanisms of cellular cholesterol efflux. *J Biol Chem*, 289(35), 24020–24029. <https://doi.org/10.1074/jbc.R114.583658>
- Salonen, J. T., Nyyssönen, K., Korpela, H., Tuomilehto, J., Seppänen, R., & Salonen, R. (1992). High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation*, 86(3), 803–811. <https://doi.org/10.1161/01.cir.86.3.803>
- Sawada, H., Hao, H., Naito, Y., Oboshi, M., Hirofuchi, S., Mitsuno, M., ... Masuyama, T. (2015). Aortic iron overload with oxidative stress and inflammation in human and murine abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 35(6), 1507–1514. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.305586>
- Sawicki, K. T., De Jesus, A., & Ardehali, H. (2023). Iron Metabolism in Cardiovascular Disease: Physiology, Mechanisms, and Therapeutic Targets. *Circ Res*, 132(3), 379–396. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.321667>
- Shi, Y., & Wen, M. (2023). Sex-specific differences in the effect of the atherogenic index of plasma on prediabetes and diabetes in the NHANES 2011–2018 population. *Cardiovasc Diabetol*, 22(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01740-8>
- Shin, H. R., Song, S., Cho, J. A., & Ly, S. Y. (2022). Atherogenic Index of Plasma and Its Association with Risk Factors of Coronary Artery Disease and Nutrient Intake in Korean Adult Men: The 2013–2014 KNHANES. *Nutrients*, 14(5), 1071. <https://doi.org/10.3390/nu14051071>
- Sniderman, A. D., Williams, K., Contois, J. H., Monroe, H. M., McQueen, M. J., de Graaf, J., & Furberg, C. D. (2011). A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 4(3), 337–345. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.110.959247>
- Wang, W., Knovich, M. A., Coffman, L. G., Torti, F. M., & Torti, S. V. (2010). Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta*, 1800(8), 760–769. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2010.03.011>
- Xia, Y., Xia, C., Wu, L., Li, Z., Li, H., & Zhang, J. (2023). Systemic Immune Inflammation Index (SII), System Inflammation Response Index (SIRI) and Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality: A 20-Year Follow-Up Cohort Study of 42,875 US Adults. *J Clin Med*, 12(3), 1128. <https://doi.org/10.3390/jcm12031128>
- Yin, B., Wu, Z., Xia, Y., Xiao, S., Chen, L., & Li, Y. (2023). Non-linear association of atherogenic index of plasma with insulin resistance and type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*, 22(1), 157. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01886-5>
- Zhu, L., Lu, Z., Zhu, L., Ouyang, X., Yang, Y., Song, Y. (2015). Lipoprotein ratios are better than conventional lipid parameters in predicting coronary heart disease in Chinese Han people. *Kardiol Pol*, 73(10), 931–938. <https://doi.org/10.5603/KP.a2015.0086>
- Zhu, X., Yu, L., Zhou, H., Ma, Q., Zhou, X., Lei, S. (2018). Atherogenic index of plasma is a novel and better biomarker associated with obesity: a population-based cross-sectional study in China. *Lipids Health Dis*, 17(1), 37. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0686-8>