

## Davetli Editöryal Yorum / Invited Editorial

### TEKHARF çalışmasının son yıllarda tıp bilimine katkıları

#### Contribution of TARF study to medical science in recent years

Dr. Hüsniye Yüksel

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Emekli Öğretim Üyesi, İstanbul

Ülkemizin eşsiz tıp projesi olan, Türk toplumunun kalp sağlığını inceleyen, Türk Kardiyoloji Derneği'nin başından beri bazı aşamalarını desteklediği TEKHARF çalışması bu yıl 26'ncı yılını tamamladı. Popülasyonu izleme süresinin genişlemesi sonucu, istatistiksel açıdan daha güçlü kardiyometabolik olay ile ölüm verilerine sahip olmamız, risk faktörlerindeki yeni eğilimleri öğrenmemiz ve yeni risk etmenlerinin çalışmaya katılması sayesinde, TEKHARF çalışması son yıllarda kardiyovasküler tıp bilimine giderek artan büyük katkılar yapmıştır, bunun kanıtları yabancı literatürde de geniş yer bulan TEKHARF yayınlarıdır.

Halkımızın kalp sağlığı alanında tıbben bilinmeyen özelliklerine ait ilk örneklerden biri, abdominal obezite için Türk erkeklerinde farklı bir kriterin uygulanması ve bel çevresi için Batılı toplumlara ait kılavuzlarda tanımlanan 102 cm yerine 95 cm kriterinin ölçüt olması gereğidir.<sup>[1,2]</sup> Bir diğeri de sigara içiciliğinin Türk kadınlarını metabolik sendrom (MetS) ve diyabetten kısmen koruduğuna ilişkin, mevcut bilgilere ters düşen, saptamamızdır.<sup>[3]</sup> Halkımızda kronik düşük düzeyli yangının Batılı toplumlardan farklı nitelik taşıdığına ve bu konuda erkekle kadın arasında önemli farkların bulunduğu dair ilk bulgudur. Sigara tiryakiliği erkekte koroner olay riski ile genel ölüm oranını 1.5 kat kadar yükseltirken Türk kadınında kardiyovasküler olayları %10–20 oranında, MetS ve diyabet gibi önemli metabolik bozuklukların gelişme riskini yarıya yakın biçimde azaltmaktadır. Hipertansiyon gelişme riskinden de her iki cinsiyeti kısmen

korumakta, sigarayı bırakan erkeklerde bu risk yükselmektedir. Sigara içmenin etkileri temelde, abdominal obeziteyi azaltıcı ve otoimmün etkinleşmeyi baskılayıcı yollarla oluşmaktadır.

#### Kısaltmalar:

CRP	C-reaktif protein
GFR	Glomerül filtrasyon hızı
HDL	High density lipoprotein
KKH	Koroner kalp hastalığı
LDL	Low density lipoprotein
MetS	Metabolik sendrom
TG	Trigliserit

Son 10 yıl içinde birbiri üzerine binen ve birbirini destekleyen, vücudumuzda kronik hastalıklardan koruyucu olduğu bilinen başlıca proteinlerin bazı işlevlerinde önemli kusurların varlığını saptamış bulunmaktayız. Son 2 yılda belirli proteinlerin 'agregasyona uğraması' kavramını destekler biçimde bağışıklık sisteminde bir etkinleşme olduğunu ifade eden bulgular ortaya çıktı. Sistemik yangı, otoimmünite ve protein disfonksiyonu konusunda TEKHARF'in başlıca buluşları; a) Adiponektin'in, b) Apo A-I'in c) HDL-kolesterolün koruyuculuk eksikliği, ApoA-I'in Lp(a) ile agregasyon bulguları, d) Kreatinin'in 'U' biçimli koroner risk eğrisi ve e) Çok sayıda proteinin (asilasyon stimule edici protein (ASP), tiroid stimule edici hormon (TSH), asimetrik dimetilarginin (ADMA) vs.) hasara uğraması ve yine birçok proteinin (ApoA-I, apoE, adiponektin, sex hormone-binding globülin (SHBG), vs.) agregasyon sürecine katılmasıdır. Bu bulgular ışığında yetişkin yurttaşlarımızdan, yılda tahminen 180 binden fazlasının koroner kalp hastalığına (KKH), daha büyük sayıda yurttaşımızın da diyabet veya böbrek fonksiyon bozukluğuna yakalandığı kanısındayız. Bu demektir



ki, konvansiyonel bilgilerle yapılan tedaviler ile yetişkinlerimizdeki kardiyometabolik riski kontrol altına almada hüsrana uğranacaktır.<sup>[4-9]</sup>

Toplumumuzda giderek artan şişmanlık, göbeklilik ve MetS sıklığına artmış düşük düzeyli yangı eşlik etmektedir. Bu ortamda bazı koruyucu proteinlerin içerdikleri enzimler işlevlerini yapamaz duruma gelmekte, hatta yangıyı körükler konuma dönüşebilmektedir. Deneysel olarak gözlemlenmeye başlanmış olan bu mekanizmalar toplum genelinde ilk kez toplumumuzda ortaya çıkarılmıştır.<sup>[10]</sup> TEKHARF bulgularına göre halkımızda yangı artışının en iyi göstergeleri; plazma aterosjen indeksi, Lp(a), CRP, fibrinojen, kompleman C3, ürik asid, GGT ve düşük total bilirubin değerleridir. Ayrıca halkımızda düşük düzeyli yangı kadın ve erkeklerde farklılıklar sergilemektedir. Kadında yangı körükleyici Lp(a) konsantrasyonu erkekte daha yüksek bulunmuştur, menopozda SHBG azalınca, yangı daha da artmaktadır. Kadınlar ayrıca insülin direncine erkekler gibi yatkın değildir, fakat şişmanlık ve tetiklediği immün etkileşim ve yangı insülin direncine sürüklemektedir.<sup>[11]</sup> Yüksek aterosjen indeks (Trg/HDL-k) erkeklerde obezite ve hiperinsülinemi, kadınlarda ise proenflamatuvar durumu yanı sıra KKH riski yaş ayarlı aterosjen indeks (log. açlık TG/HDL-k) çeyrek dilimlerine göre erkekte en üst dilimde ortaya çıkarken kadında 3. çeyrekteki itibaren risk 2 misli olmuştur.<sup>[12]</sup>

Bir akut faz reaktanı olan CRP yangının en yaygın kullanılan değişkenidir. Çalışmalarımızda CRP değeri >2 mg/L olduğunda, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak kadında diyabeti her iki cinsiyette ayrı ayrı MetS'i öngördüğünü saptadık. İki cinsiyet birlikte değerlendirildiğinde yine diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak yeni gelişen KKH'yi öngörmekte idi. MetS'in 5 temel komponentine ilave olarak CRP'nin her iki cinsiyette bu sendromu belirlemesi toplumumuzda (apoB düzeyi gibi) ilave bir komponent olarak sayılması gerektiğini güçlü bir şekilde düşündürdü. Bulgularımız CRP'nin 2'ye katlanmasının MetS gelişme nisbi riskini %12 oranında artırdığını göstermiştir.<sup>[13,14]</sup>

Hem düşük yoğunluklu enflamasyon, hem de trombojen durumlara eşlik eden kan fibrinojeninin rolü araştırıldığında, artmış fibrinojen düzeyi (>3 g/L) öngördürücüleri genel toplumda yaş, halen sigara içiyor olmak ve CRP; erkekte sigara içimi, sistolik kan basıncı ve CRP; kadında ise bel çevresi olarak

belirlendi. Kadınlarda yüksek fibrinojen gelişme riski erkeklere kıyasla 2.5 kat daha fazla idi. Takipte fibrinojenin erkekte MetS'i öngördürüp, onun bir ögesi sayılabileceği öne dönük şekilde gösterilmiştir. Kadında fibrinojen yüksekliği KKH'ya hafif ölçüde bağımsız katkıda bulunmuştur.<sup>[15]</sup> Bunların yanı sıra düşük düzeylerin (<2.7/3.0 g/L) ölüm riskinden net bir şekilde korumadığı saptanmış olup, bu düşüklüğün oksidatif süreçte hasar görmüş fibrinojenden kaynaklandığı kanısına varılmıştır.

TEKHARF çalışması ile artmış kompleman C3 düzeylerinin her iki cinsiyette MetS'in özgün bir parçası olduğu saptanmış ve literatürde ilk kez gösterilmiştir. MetS öğelerinden bağımsız olarak ve CRP'den daha güçlü şekilde koroner kalp hastalığı (KKH) riskinin yükseldiği görülmüştür. Kandaki C3'ün yüksek ApoE düzeyleri aracılığı ile glikoz intoleransına yatkın popülasyonlarda disfonksiyonel apoA-I gelişimini kolaylaştıran sinyal işlevi gördüğüne dair ipuçları vardır, ayrıca metabolik fenotip üretimine katkıda bulunan lipojen bir hormon olan ASP'nin üretimini artırmaktadır. Bu bulgular halk sağlığı açısından önemli olarak değerlendirilmektedir.<sup>[16]</sup>

Hipertansiyon ve vasküler hastalıklarla ilişkisi uzun süredir bilinen hiperürisemi son yıllarda yeniden yoğun ilgi görmeye başlamış KKH risk faktörü olarak kabul edilmiştir. TEKHARF kohortunda ürik asit düzeylerinin başlıca belirleyicisinin her iki cinsiyette abdominal obezite olduğu saptanmış ve 6 değişkenin girdiği lineer regresyon modelinde erkek cinsiyet, trigliserit (TG), yaş ve kadında logaritma gamma glutamil transpeptidaz (GGT) anlamlı bağımsız belirleyiciler olarak bulunmuştur. Cox regresyon analizi ile yapılan değerlendirmede ürik asit tertilleri (ort.tertil: 5.84/4.53 mg/dL, üst tertil: 7.57/6.09 mg/dL) erkekte ortaya çıkmış KKH için özellikle MetS yokluğunda kuvvetli bağımsız öngörücü olarak bulunmuştur.<sup>[17]</sup>

Serum GGT aktivitesinin alkol kullanımı ve karaciğer hastalığından bağımsız olarak mortalite ve morbiditeyi öngördüğü, birçok kardiovasküler risk faktörü veya MetS ögesi ile birlikte serum GGT aktivitesinde artış olduğu bilinmektedir. Oksidatif stres ve karaciğer steatozu ile ilişkili olan GGT'nin yeni gelişen kardiyometabolik riski ne ölçüde etkilediğini araştırdığımız çalışmada artmış serum GGT aktivitesinin, aşırı alkol içen ve diyabeti bulunanlar dışında, halkımızda beden kitle indeksine (BKİ) ek olarak, hipertansiyon, MetS ve diyabet riski yüklediği, KKH

riski için yağlanmaya sadece aracılık ettiği sonucuna varıldı.<sup>[18]</sup>

Erişkinlerimizde HDL-kolesterol ortalama değerlerimiz Batılı toplumlardan her iki cinsiyette %20'ye yakın oranda düşük olmakla birlikte, yaşlandıkça ve bireyin risk yükü arttıkça yükselmektedir. Düzeylerde 12 mg/dL'lik azalma Türk kadınında değil ama erkeklerinde ölümcül ve ölümcül olmayan koroner olay riskini %25 gibi bir oranda artırmaktadır. Çalışmalarımızda 7.8 yıllık izlem sonucunda yüksek HDL-kolesterol düzeyleri heterojen nitelik sergilerken, 40–60 mg/dL'lik orta düzeylerinin erkeğimizi diyabet, kadınıımızı KKH'dan korumadığını gördük.<sup>[4]</sup>

Kronik hastalıklardan koruyucu bir protein olan HDL düşük düzeyli yangı artışından etkilenmektedir. Yangı aşırı boyuta vardığında HDL ve üzerindeki apolipoproteinlerin koruyucu işlevlerinin bozulduğu anti-inflamatuvar özelliklerini kaybedip pro-oksidan ve pro-enflamatuvar duruma geçtikleri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Toplum genelinde dünyada ilk defa düşük düzeyli yangı artışının HDL disfonksiyonuna neden olduğu ve apolipoproteinlerinin major kardiyometabolik risk oluşturduğu TEKHARF çalışması ile ortaya konmuştur.<sup>[10]</sup> Artmış düşük düzeyli yangı ortamında pro-enflamatuvar ve pro-oksidan özellik kazanan HDL aterogenezin yanı sıra stresin kolaylaştırdığı pankreas beta hücre apoptozisini ve adacık inflamasyonunu artırarak diyabet patogenezine de katkıda bulunur. Disfonksiyonel, proinflatuar HDL'yi nasıl tanıyacağız sorusundan hareketle yaptığımız çalışmada HDL disfonksiyonunu yansıtan en uygun belirteçler erkekte TG/HDL >2 ve/veya CRP >2.5 mg/L, kadında ise TG >150 mg/dL+C3>1.3 g/L olması idi. Günlük rutinde TEKHARF verilerine göre göbeklilik ile birlikte TG >150 mg/dL, CRP >2 mg/L, ve ApoA-I >140 mg/dL olduğu durumlarda HDL işlev kusuru düşünülmeli ve gerekli önlemler alınmalıdır.<sup>[19]</sup>

Bir koruyucu kan protein parçacığı olan ApoA-I Türk yetişkinlerinde koruyuculuk özelliğini yitirmiş, kardiyometabolik riske kolaylık sağlayan bir madde niteliğine bürünmüştür. Özellikle hipertrigliseridemi eşliğinde kadında daha fazla olmak üzere diyabete ve KKH'ya eğilimi anlamlı biçimde yükseltmektedir. Bu etki obezite, HDL-kolesterol, apoB ve apoE genotipinden bağımsızdır. Artmış yangı ortamında Lp(a)'nın apoA-I ile agregasyonu bu parçacığı pro-enflamatuvar niteliğe dönüştürmektedir. TEKHARF çalışmasında ortalama 7.4 yıl izlem sonucu apoA-I üçte bir dilim-

lerinin lojistik regresyonla kardiyometabolik risk yükü araştırıldı. ApoA-I üst dilimindeki bireyler diyabete daha az yakalanacağına iki cinsiyet birlikte nisbi risk 1.98 bulundu. Erkeklerde ApoA-I değerleri ile KKH arasındaki ilişki doğrusal olmakla birlikte anlamlılığa ulaşmadı. Kadında da anlamlı ilişki görülmedi. Ancak iki cinsiyet birlikteliğinde nisbi risk anlamlı bir şekilde yüksek bulundu. Buna göre apoA-I'de 1SD(=32 mg/dL)'lik artış KKH riskini %38 oranında artırmaktadır. Bu risk LDL risk yükünden farklı olmayıp, CRP'nin bindirdiği yükün de 2 katı kadardır. ApoA-I yüksekliği aynı zamanda cinsiyet yaş, TG, diyabet ve statin kullanımı için ayarlandıktan sonra pre-hipertansiyon için anlamlı öngörücü olarak bulunmuştur.<sup>[20]</sup>

Lipoprotein(a) düzeyleri toplumumuzda hafifçe düşük olup en önemli proteindir. Kadınlarımızda erkeklerle kıyasla Lp(a) konsantrasyonları 1.20 kat yüksek bulunmuştur. KKH ve diyabet insidansı serum Lp(a)'sı yüksek olan bireylerde artmıştır. Ancak düzeyleri düşük fertlerde de risk oluşturacağına dair literatür bilgileri nedeniyle 'U' biçimli bir ilişkinin varlığı araştırıldı. Beş yıllık takipte Lp(a)'nın alt dilimleri de bağımsız olarak diyabeti öngördüğü gibi özellikle kadınlarda orta tertile kıyasla alt ve üst tertiller KKH'yı öngördü. Böylece dolaşımdaki düşük Lp(a) ölçümlerince de kardiyometabolik risk bindirildiği ve düşük serum Lp(a)'nın kardiyometabolik riskin başlıca bir belirleyicisi olan otoimmün etkinleşmeye aracılık ettiği yolundaki kavramının da desteklendiği sonucuna varılmıştır. Daha önce de ifade ettiğimiz gibi artmış yangı ortamında apoA-I ile birleşerek bu parçacığın proenflamatuvar nitelik kazanmasına yol açarak risk yaratır.<sup>[21]</sup>

Hafif böbrek fonksiyon bozukluğuna diyabeti bulunmayan her 5 yetişkinimizden birinde rastlanmakta ve erkeklerde santral obeziteden bağımsız olarak insülin direnci ile birlikte gitmektedir.<sup>[22]</sup> Kadında glomerül filtrasyon hızının (GFR) azalması konusunda artmış yangı ve otoimmün aktivasyon başrolü oynamaktadır. Klinik önemi bu immün komplekse kanda kreatinin hasar görerek katılıp ölçüm hatası doğurması ve koroner riskin kadında kreatinin tarafından öngörülmesini engellemesidir.

Artmış yangı ortamında hasar görebilen bir polipeptid kreatinindir. Kreatinin düzeylerinin artan çeyrek dilimlerinin çok değişkenle ayarlı lojistik regresyonda KKH riski için rolü araştırıldığında erkeklerde artan kreatinin dilimleri (<0.86, 0.86–1.1, >1.1 mg/dL) anlamlı biçimde giderek artan risk sergiledi. Üst

çeyrek dilim alt dilime göre 2 kattan fazla risk öngörmüştür. Kadınlarda ise orta düzeyleri temsil eden bileşik 2.ve 3. dilimler (0.67–0.87 mg/dL) en düşük riske sahipken alt çeyrek dilim (<0.67 mg/dL), beklenmedik tarzda, üst dilime (>0.87 mg/dL) benzer şekilde yüksek KKH riski gösterdi. Bu önemli gözlem, kadınlarda artmış yangı sonucu bir miktar kreatinin'in zedelenip immün etkileşime girerek kan düzeyinin düştüğünü, dolayısıyla düşük görünen kreatinin düzeylerinin otoimmün aktivasyonun bir belirtisi olduğunu düşündürmüştür.<sup>[23]</sup> Düşük kreatinin düzeyinin diyabeti ya da MetS olmayan kişilerde KKH riski öngörüsü araştırıldığında her iki cinsiyette çok değişkenli regresyon analizinde anlamlı ilişki sergiledi. Kadınlarda bu ilişki yine 'U'tipi şeklinde idi.<sup>[8]</sup>

Güçlü bir antioksidan özelliğe sahip olan bilirubin ateroskleroz, KKH ve inflamasyona karşı koruyucu rolü bilinmektedir. Ancak bilirubin düzeylerinin KKH ve diyabet gelişimi üzerine etkisi yeterince araştırılmamıştır. Buradan hareketle toplumumuzda diyabet ve KKH gelişmesi üzerine bilirubin rolü araştırıldı. Yaş, cinsiyet ve GGT ayarlı serum bilirubin çeyrek dilimleri ile diyabet ve KKH arasındaki ilişki Cox regresyon aracılığı ile incelendi. KKH için üst dilimlere kıyasla alt çeyrek dilimde (<0.40/0.30 mg/dL) nisbi risk 1.46 odds oranı ile anlamlı bulundu. Üst dilimlerin koruyuculuğu ( $\geq 0.47$  mg/dL) kadında 2 kat daha fazla idi. Yeni gelişen diyabet için ise bilirubin çeyrek dilimleri GGT'den bağımsız bir ilişki sergilememiştir.<sup>[24]</sup> Öne dönük incelemede ortalama 7 yıllık takip sonucu kadınlarda KKH ve diyabet riski, azalan bilirubin çeyrek dilimleri ile artış gösterirken, erkeklerde 'J' biçiminde risk eğrisi saptandı. Sonuç olarak orta ve ileri yaş erişkinlerimizde bilirubin seviyesinde <0.35 mg/dL gibi düşüklük yaş, menapoz ve GGT düzeyinden bağımsız olarak özellikle kadınlarda KKH gelişimini öngörmektedir (yayınlanmamış bilgi).

Normal değerli TSH hormonunun KKH riskine etkisi olup olmadığı TEKHARF çalışmasında ortalama yaşı 52.7 olan kohortta 4.8 yıllık takipte kesitsel ve uzunlamasına araştırıldı. TSH konsantrasyonları erkek ve kadında ortalama 1.10/1.35 mIU/L idi. Cox regresyonunda yeni KKH gelişmesini erkekte alt TSH tertili (<1.36 mIU/L) üst tertile (2.56/3.36IU/L) göre yaklaşık 2.5 kat fazla olmak üzere ve her iki cinsiyet birlikteliğinde yaş, sigara içiciliği, sistolik KB, ve LDL-kolesterol ayarlamasından sonra öngördü. Bu gözleme dayanarak normal sınırlar içindeki TSH se-

viyelerinin, kısmi ölçüm yetersizliğine bağlı olarak, orta yaşlı erkeklerde insidan KKH'nın bağımsız öngörücüsü olduğu söylenebilir. Mekanizma olarak oksidatif stres altında serum Lp(a)'nın indüklediği otoimmün yanıtlar sorumlu tutulabilir.<sup>[25]</sup>

Ülkemizde yaklaşık 3.5 milyon koroner kalp hastasının bulunduğunu ve bu sayının yaşlanma yoluyla yılda %4 arttığını, yılda 210.000 yurttaşımızın da KKH'dan öldüğünü tahmin etmekteyiz. Koroner kökenli ölüm ve KKH'nın bağımsız öngörücülerini araştırdığımız, 1997/98 taraması baz alınarak yapılan bir çalışmada ortalama 7.8 yıl takip sonucunda fatal ve nonfatal koroner olay için bağımsız öngörücüler her iki cinsiyette, çoğu MetS ögesi olan, hipertansiyon, diyabet, abdominal obezite, kompleman C3 ve CRP ile erkekte sigara içimi, TG ve düşük HDL kolesterol, kadında da fibrinojen olmuştur. Kadında bu etmenler otoimmün etkileşimin birer yansıtıcısıdır.<sup>[26,27]</sup>

Adiponektin spesifik olarak yağ dokusunda ekspresyona sahip bir proteindir. Çeşitli çalışmalarda insulin duyarlaştırıcı, antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkiler ile hipertansiyon dahil kardiyometabolik hastalıklara karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. TEKHARF çalışmasında serum adiponektin düzeyleri erkeklerde ortalama 8.60 µg/ml, kadınlarda ise ortalama 10.84 µg/ml bulundu. Adiponektin düzeylerinin belirleyicileri erkekte HDL-kolesterol ve CRP (ters) idi, yani bağımsız biçimde yangı karşıtı özellikler taşıyordu. Kadında ise BKİ ile açlık insülin düzeyinden bağımsız biçimde SHBG ve apolipoprotein B oldu. Bireyler öne dönük olarak 3.87 yıl süre ile izlendi. Serum adiponektin kadında apoB'nin eşlik ettiği yangı ortamında SHBG ile birlikte etkilenecek yangı karşıtı aktiviteleri zayıflamakta idi. Tüm bireyler adiponektin düzeylerine göre çeyrek dilimlere bölünüp diyabet ve KKH'ya karşı koruyuculuğu Cox regresyon analizi ile araştırıldığında yüksek adiponektin düzeyleri her iki cinsiyeti hipertansiyon gelişmesine karşı korumadığı gibi, kadını KKH gelişimine karşı da korur görünmedi ve böbrek fonksiyon bozukluğuna aracılık etti.<sup>[5,28]</sup> Adiponektinin oksidasyona karşı koyan özelliklerinin kaybının altında muhtemelen artmış yangı ortamında otoimmün kompleks içine girmesi yatmaktadır.

Özetleyecek olursak, son 4 yıldaki tespitlerimiz KKH riskimizin yüksekliğini 5 önemli proteinin işlev kusuruna bağlamayı haklı kılmaktadır. HDL erkeği diyabetten, kadını ise KKH'dan korumamakta, ApoA-I ve ApoAII özellikle kadında diyabeti ve kısmen KKH



riskini yükseltmektedir. HDL yüzeyindeki ApoC-III diyabete yol açmakta, adiponektin erkeği diyabet ve hipertansiyondan korumamaktadır. Artmış yangı sürecinde hasara uğrayan bazı polipeptid ve proteinlere, koruyucu proteinlerimizin atak yapmasını simgeleyen otoimmün aktivasyonun halkımızda görülen kronik hastalıkların başlıca sorumlusu olduğunu saptamış bulunmaktayız. Bu bilgiler tıpta çığır açıcı bilgiler olup, yetişkinlerimizde kardiyometabolik riskten korunma tedbirleri ve tedavi için önemle dikkate alınıp uygulanmalıdır.

**Hakem değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**İlgi çakışması (conflict of interest):** Yoktur.

### KAYNAKLAR

- Onat A, Uyarel H, Yazıcı M, Sansoy V, Ceyhan K, Uzunlar B, Toprak S, Hergenç G. High likelihood of multiple metabolic and proinflammatory risk factors and high coronary risk in Turkish adults associated with abdominal obesity at a waist girth of 96 cm or more. *Acta Cardiol* 2003;58:251–2.
- Onat A, Hergenç G, Can G. Prospective validation in identical Turkish cohort of two metabolic syndrome definitions for predicting cardiometabolic risk and selection of most appropriate definition. [Article in Turkish]. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007;7:29–34.
- Onat A, Ozhan H, Esen AM, Albayrak S, Karabulut A, Can G, et al. Prospective epidemiologic evidence of a “protective” effect of smoking on metabolic syndrome and diabetes among Turkish women-without associated overall health benefit. *Atherosclerosis* 2007;193:380–8. [CrossRef]
- 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;58:1393–9.
- Onat A, Hergenç G, Dursunoğlu D, Küçükduymaz Z, Bulur S, Can G. Relatively high levels of serum adiponektin in obese women, a potential indicator of anti-inflammatory dysfunction: relation to sex hormone-binding globulin. *Int J Biol Sci* 2008;4:208–14. [CrossRef]
- Onat A, Hergenç G, Can G, Küçükduymaz Z. Serum adiponektin confers little protection against diabetes and hypertension in Turkish men. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:564–70.
- Onat A, Can G, Murat S, Çiçek G, Örnek E, Yüksel H. Aggregation of lipoprotein(a) to apolipoprotein A-I underlying HDL dysfunction as a major coronary risk factor. *Anadolu Kardiyol Derg* 2013;13:543–51. [CrossRef]
- Onat A, Can G, Ademoğlu E, Çelik E, Karagöz A, Örnek E. Coronary disease risk curve of serum creatinine is linear in Turkish men, U-shaped in women. *J Investig Med* 2013;61:27–33. [CrossRef]
- Onat A, Altay S, Yüksel M, Karadeniz Y, Can G, Yüksel H, et al. Low acylation stimulating protein levels are associated with cardiometabolic disorders-secondary to autoimmune activation? *Anatol J Cardiol* 2017;17:97–106.
- Onat A, Hergenç G. Low-grade inflammation, and dysfunction of high-density lipoprotein and its apolipoproteins as a major driver of cardiometabolic risk. *Metabolism* 2011;60:499–512.
- Onat A, Karadeniz Y, Tusun E, Yüksel H, Kaya A. Advances in understanding gender difference in cardiometabolic disease risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2016;14:513–23. [CrossRef]
- Onat A, Can G, Kaya H, Hergenç G. “Atherogenic index of plasma” (log10 triglyceride/high-density lipoprotein-cholesterol) predicts high blood pressure, diabetes, and vascular events. *J Clin Lipidol* 2010;4:89–98. [CrossRef]
- Onat A, Sansoy V, Yildirim B, Keleş I, Uysal O, Hergenç G. C-reactive protein and coronary heart disease in western Turkey. *Am J Cardiol* 2001;88:601–7. [CrossRef]
- Onat A, Can G, Yüksel H, Ayhan E, Dogan Y, Hergenç G. An algorithm to predict risk of type 2 diabetes in Turkish adults: contribution of C-reactive protein. *J Endocrinol Invest* 2011;34:580–6.
- Onat A, Ozhan H, Erbilin E, Albayrak S, Küçükduymaz Z, Can G, et al. Independent prediction of metabolic syndrome by plasma fibrinogen in men, and predictors of elevated levels. *Int J Cardiol* 2009;135:211–7. [CrossRef]
- Onat A, Can G, Rezvani R, Cianflone K. Complement C3 and cleavage products in cardiometabolic risk. *Clin Chim Acta* 2011;412:1171–9. [CrossRef]
- Onat A, Can G, Örnek E, Altay S, Yüksel M, Ademoğlu E. Elevated serum uric acid in nondiabetic people mark pro-inflammatory state and HDL dysfunction and independently predicts coronary disease. *Clin Rheumatol* 2013;32:1767–75.
- Onat A, Can G, Örnek E, Çiçek G, Ayhan E, Doğan Y. Serum  $\gamma$ -glutamyltransferase: independent predictor of risk of diabetes, hypertension, metabolic syndrome, and coronary disease. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:842–8. [CrossRef]
- Onat A, Can G, Murat S, Çiçek G, Örnek E, Yüksel H. Clinical biomarkers of high-density lipoprotein dysfunction among middle-aged Turks. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012;12:628–36.
- Onat A, Hergenç G, Bulur S, Uğur M, Küçükduymaz Z, Can G. The paradox of high apolipoprotein A-I levels independently predicting incident type-2 diabetes among Turks. *Int J Cardiol* 2010;142:72–9. [CrossRef]
- Onat A, Çoban N, Can G, Yüksel M, Karagöz A, Yüksel H, et al. Low “quotient” Lp(a) concentration mediates autoimmune activation and independently predicts cardiometabolic risk. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2015;123:11–8.
- Onat A, Hergenç G, Uyarel H, Ozhan H, Esen AM, Karabulut A, et al. Association between mild renal dysfunction and insulin resistance or metabolic syndrome in a random nondiabetic population sample. *Kidney Blood Press Res* 2007;30:88–96.
- Onat A, Yüksel H, Can G, Köroğlu B, Kaya A, Altay S. Serum creatinine is associated with coronary disease risk even in the absence of metabolic disorders. *Scand J Clin Lab Invest* 2013;73:569–75. [CrossRef]

24. Onat A, Özhan H, Karabulut A, Albayrak S, Can G, Hergenç G. Serum bilirubin levels in Turkish adults show inverse relation with insulin resistance and overall obesity, without association with metabolic syndrome. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2007;35:28–36.
25. Onat A, Aydın M, Can G, Çelik E, Altay S, Karagöz A, et al. Normal thyroid-stimulating hormone levels, autoimmune activation, and coronary heart disease risk. *Endocrine* 2015;48:218–26. [[CrossRef](#)]
26. Onat A, Can G, Hergenç G, Küçükdemir Z, Uğur M, Yüksel H. High absolute coronary disease risk among Turks: involvement of risk factors additional to conventional ones. *Cardiology* 2010;115:297–306. [[CrossRef](#)]
27. Onat A, Can G, Hergenç G, Uğur M, Yüksel H. Coronary disease risk prediction algorithm warranting incorporation of C-reactive protein in Turkish adults, manifesting sex difference. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012;22:643–50. [[CrossRef](#)]
28. Onat A, Aydın M, Can G, Köroğlu B, Karagöz A, Altay S. High adiponectin levels fail to protect against the risk of hypertension and, in women, against coronary disease: involvement in autoimmunity? *World J Diabetes* 2013;4:219–25. [[CrossRef](#)]