



Kardiyometabolik Risk Biyobelirteçlerinde Cinsiyet Farklılıkları ve Klinik Etkileşimleri: Kesitsel Bir Analiz

Gender Differences in Cardiometabolic Risk Biomarkers and Their Clinical Interactions: A Cross-sectional Analysis

● Mohammad Ziaieitorbati¹, ● Müşteba Bayramzadeh², ● Shali Ziaieitorbati¹, ● Saadet Aydın³, ● Hayrudin Alibaşçı⁴

¹Çubuk Halil Şivgin Devlet Hastanesi, Ankara, Türkiye

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³İzmir Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Beyhekim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Konya, Türkiye

Öz

Amaç: Kardiyovasküler hastalık, dünya genelinde mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmekte olup, risk faktörü profilleri ve klinik sonuçlar açısından belirgin cinsiyet farklılıkları göstermektedir. Cinsiyete özgü biyobelirteç etkileşimlerinin anlaşılması, kişiselleştirilmiş korunma ve önleme stratejilerinin geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır. Bu kesitsel çalışmada, kardiyometabolik biyobelirteçlerdeki cinsiyet farklılıklarının ve bu biyobelirteçler arasındaki ilişkilerin incelenmesi; özellikle metabolik düzensizliğin potansiyel bir bütünleştirici belirteci olarak ürik aside odaklanması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada 169 hastaya (82 erkek, 87 kadın) ait klinik ve laboratuvar verileri analiz edildi. Değerlendirilen parametreler; demografik özellikler, lipid profili [düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), trigliserid (TG), total kolesterol], hematolojik belirteçler [hemogloblin (Hb), trombosit (PLT), ortalama trombosit hacmi], ürik asit, açlık glukozu, kreatinin ve böbrek hastalığında diyetin modifikasyonu ile tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızını içeriyordu. Cinsiyetler arasındaki karşılaştırmalarda bağımsız örneklem t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Biyobelirteçler arasındaki ilişkilerin ve kümelenme örüntülerinin belirlenmesi amacıyla korelasyon analizleri ve temel bileşen analizi (PCA) gerçekleştirildi.

Bulgular: Erkeklerde ürik asit ($5,72 \pm 1,48$ vs. $4,38 \pm 1,20$ mg/dL), Hb ($15,0 \pm 1,7$ vs. $13,1 \pm 1,6$ g/dL) ve TG ($172,3 \pm 90,1$ vs. $148,5 \pm 85,3$ mg/dL) düzeyleri ile sigara içme oranı kadınlardan anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,05$). Kadınlarda HDL ($49,2 \pm 12,0$ vs. $39,3 \pm 8,8$ mg/dL) ve PLT ($276,8 \pm 71,5$ vs. $233,2 \pm 64,8 \times 10^3/\mu\text{L}$) düzeyleri daha yüksekti ($p < 0,001$). Ürik asit; LDL, Hb ve kreatinin ile pozitif, HDL ile negatif korelasyon gösterdi. PCA, lipid-ürik asit-hematolojik, renal ve enflamatuvar/trombotik biyobelirteçler arasında farklı kümelenme örüntüleri ortaya koydu.

Sonuç: Ürik asit, dislipidemi, hematolojik parametreler ve renal fonksiyon arasındaki ilişkileri bütünleştiren potansiyel bir belirteç olarak öne çıkmaktadır ve bu ilişkilerde belirgin cinsiyete özgü örüntüler bulunmaktadır. Bu bulgular, kardiyometabolik risk değerlendirmesi ve müdahale stratejilerinde cinsiyete özgü yaklaşımların kullanılmasını desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Cinsiyet farklılıkları, kardiyometabolik risk, ürik asit, lipid profili, biyobelirteç kümelenmesi, metabolik sendrom, kişiselleştirilmiş korunma



Yazar Adresi/Address for Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Müşteba Bayramzadeh, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: mustebab@baskent.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-0801-9753

Geliş Tarihi/Received: 19.08.2026 **Kabul Tarihi/Accepted:** 16.09.2026 **Yayınlanma Tarihi/Published Date:** 25.09.2026

Atıf/Cite this article as: Ziaieitorbati M, Bayramzadeh M, Ziaieitorbati S, Aydın S, Alibaşçı H. Gender differences in cardiometabolic risk biomarkers and their clinical interactions: a cross-sectional analysis. Bull Cardiovasc Acad. 2026;4(2):90-102



Copyright © 2026 Yazar(lar). Kardiyovasküler Akademi Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makedir.

Abstract

Objective: Cardiovascular disease remains the leading cause of mortality worldwide, with significant gender disparities in risk factor profiles and outcomes. Understanding gender-specific biomarker interactions is crucial for precision prevention strategies. This cross-sectional study investigated gender differences in cardiometabolic biomarkers and their interrelationships, with particular focus on uric acid as a potential integrative marker of metabolic dysregulation.

Material and Methods: Clinical and laboratory data from 169 patients (82 males, 87 females) were analyzed. Parameters included demographic characteristics, lipid profile [low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), triglyceride, total cholesterol], hematological markers [hemoglobin (Hb), platelet (PLT), mean platelet volume], uric acid, fasting glucose, creatinine, and modification of diet in renal disease -estimated glomerular filtration rate. Gender comparisons utilized independent t-tests and Mann-Whitney U tests. Correlation analyses and principal component analysis (PCA) identified biomarker clustering patterns.

Results: Males demonstrated significantly higher uric acid (5.72 ± 1.48 vs. 4.38 ± 1.20 mg/dL, $p < 0.001$), Hb (15.0 ± 1.7 vs. 13.1 ± 1.6 g/dL, $p < 0.001$), triglycerides (172.3 ± 90.1 vs. 148.5 ± 85.3 mg/dL, $p < 0.05$), and smoking rates (58.5% vs. 20.7%, $p < 0.001$). Females exhibited higher HDL (49.2 ± 12.0 vs. 39.3 ± 8.8 mg/dL, $p < 0.001$) and PLT counts (276.8 ± 71.5 vs. $233.2 \pm 64.8 \times 10^3/\mu\text{L}$, $p < 0.001$). Uric acid positively correlated with LDL ($r = +0.32$, $p < 0.001$), Hb ($r = +0.29$, $p < 0.001$), and creatinine ($r = +0.23$, $p < 0.01$), while inversely correlating with HDL ($r = -0.25$, $p < 0.01$). PCA identified three distinct biomarker clusters: (1) lipid-uric acid- Hb axis, (2) renal-hematologic axis, and (3) inflammatory-thrombotic markers.

Conclusion: Uric acid emerges as an integrative marker linking dyslipidemia, hematologic parameters, and renal function, with significant gender-specific patterns. These findings support sex-tailored approaches to cardiometabolic risk assessment and intervention.

Keywords: Gender differences, cardiometabolic risk, uric acid, lipid profile, biomarker clustering, metabolic syndrome, precision prevention

GİRİŞ

Kardiyometabolik hastalıklar (KMH), obezite ve tip 2 diyabetes mellitus (DM) gibi metabolik bozuklukları iskemik kalp hastalığı ve kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler komplikasyonlarla birleştiren birbirleriyle ilişkili hastalıklar spektrumunu oluşturmaktadır (1). 2019 yılında yaklaşık 18 milyon kardiyovasküler ölüme katkıda bulunarak dünya genelinde mortalitenin önde gelen nedeni olmaya devam etmektedirler (2). Bu değişen hastalık paterni, sağlık sistemleri için önemli zorluklar oluşturmakta ve risk altındaki bireyleri daha hassas bir şekilde belirleyerek hedef almak suretiyle kardiyovasküler hastalık (KVH) önlemesinin güçlendirilmesi ihtiyacını vurgulamaktadır (3). KMH'lerde dikkate değer cinsiyet farklılıkları mevcuttur ve artan kanıtlar, santral obezite, dislipidemi, hipertansiyon (HT) ve hiperglisemi gibi temel metabolik bileşenlerin her birinin hem erkeklerde hem de kadınlarda kardiyovasküler sonuçlarla güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu, ancak bu ilişkilerin büyüklüğü ve doğasının cinsiyete göre değiştiğini göstermektedir (4). Kadınlarda, kan basıncı ve açlık glukozundaki kalıcı yükselmeler kardiyovasküler risk üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir. Menopozla birlikte östrojen azalması, visseral yağ birikimini, olumsuz lipid değişikliklerini, endotel disfonksiyonunu ve artmış arteriyel sertliği teşvik ederek bu etkileri güçlendirir (5). Daha küçük kalp boyutu ve daha dar kan damarları gibi yapısal farklılıklar, plak oluşumuna karşı duyarlılığı daha da artırmaktadır. Erkeklerde risk profili genellikle yaşam tarzı faktörleri ve aşırı adipozitenin kombinasyonu tarafından şekillendirilir (6). Kötü beslenme alışkanlıkları, düşük fiziksel aktivite ve daha yüksek sigara içme

prevalansı sıklıkla birlikte görülür ve santral obezite metabolik bozukluk için bir katalizör görevi görür (7). Dislipidemi, yüksek total (TK) ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) ile daha güçlü bir şekilde ilişkilidir ve bozulmuş açlık glukozu daha sık görülür; bu durum hepatik insülin duyarlılığı ve hormonal regülasyondaki farklılıkları yansıtmaktadır (8). Trigliserid (TG) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeyleri arasındaki ters ilişki, iyi bilinen bir klinik fenomendir. Plazma HDL-K düzeylerinin düşük olması, aterosklerotik KVH için güçlü bir bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir (9). HDL düzeyleri plazma TG düzeyleri ile ters ilişkilidir ve *in vivo* ortamda HDL ile TG'den zengin lipoproteinler arasında dinamik bir etkileşim bulunmaktadır (10). Hipertrigliseridemik durumlarda HDL düşüşünün altında yatan mekanizmalar, HDL partiküllerinin TG ile zenginleşmesini içerir; bu durum onların dolaşımdan daha hızlı temizlenmesine yatkın hale getirebilir (11). TG ve HDL-K değerleri arasında ters ilişki bulunan hastalar, bu ilişkiye sahip olmayanlara kıyasla önemli ölçüde farklı antropometrik özellikler, lipid profilleri ve glukoz indeksleri sergilemektedir.

Ürik asit, kardiyometabolik hastalıkta potansiyel bir bütünleştirici belirteç olarak ortaya çıkmıştır. Yüksek serum ürik asit (SÜA) düzeyleri, metabolik sendromun çeşitli bileşenleri ile ilişkilendirilmiştir, ancak bulgular çalışmalar arasında tutarsız kalmaktadır (12). Bazı araştırmalar, yüksek SÜA ile obez popülasyonlarda kardiyovasküler olaylar arasında ilişkiler tespit ederken (13), diğer çalışmalar bu tür ilişkilere karşı argümanlar sunmuştur. SÜA ile tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) arasındaki ilişki özellikle dikkate değerdir. Tip 2 diyabet ve

koroner arter hastalığı olan hastalarda, ürik asit düzeyleri eGFR ile negatif ilişkilidir ve renal disfonksiyon için bağımsız bir risk faktörü olarak işlev görür.

Hematolojik parametreler de kardiyovasküler risk sınıflandırmasına katkıda bulunur. Trombosit boyutu ve aktivitesinin kolayca erişilebilir bir belirteci olan ortalama trombosit hacmi (OTH), olumsuz kardiyovasküler sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (14). Hem düşük hem de yüksek OTH $\times$ trombosit sayısı değerleri, daha yüksek majör advers kardiyak ve serebrovasküler olay riski ile bağımsız olarak ilişkilidir. Trombosit sayısı ve OTH dahil trombosit özellikleri, kardiyak yapının ekokardiyografik indeksleri ile korelasyon göstererek trombosit morfolojisi ile kardiyovasküler yeniden şekillenme arasındaki bağlantıları düşündürmektedir.

Mevcut çalışma, kardiyometabolik risk faktörlerindeki cinsiyete özgü farklılıkları ve bunların karşılıklı ilişkilerini, özellikle kişiselleştirilmiş önleme stratejilerine rehberlik edebilecek anlamlı biyobelirteç kümelerini tanımlamaya odaklanarak araştırmayı amaçlamaktadır. Cinsiyete özgü kardiyometabolik araştırmalardaki güncel metodolojik yaklaşımlarla tutarlı olarak (15), cinsiyet, kardiyometabolik risk faktörleri ve biyobelirteç etkileşimleri arasındaki karmaşık ilişkileri çözmek için hem tek değişkenli hem de çok değişkenli yaklaşımlar, temel bileşen analizi (PCA) dahil olmak üzere uyguluyoruz.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Tasarımı ve Popülasyonu

Bu kesitsel gözlemsel çalışma, kardiyometabolik risk değerlendirmesi için polikliniklere başvuran 169 erişkin hastayı (82 erkek ve 87 kadın) içermektedir. Klinik ve laboratuvar verileri, rutin klinik değerlendirme sırasında elde edilmiş ve metabolik, lipid, hematolojik ve renal biyobelirteçler arasındaki cinsiyete özgü farklılıkları ve karşılıklı ilişkileri araştırmak için analiz edilmiştir.

Çalışma, Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yürütülmüştür. Çalışma protokolü Ufuk Üniversitesi Kurumsal Etik Kurul tarafından incelenmiş ve onaylanmıştır (sayı: 27937616-337, tarih: 24.06.2026). Çalışmaya dahil edilmeden önce tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Katılımcılar, çalışmaya dahil edilmeye uygun kabul edilmek için 18 yaş ve üzerinde olma, analiz için gerekli klinik ve laboratuvar verilerine sahip olma ve çalışmaya katılma isteği ile yazılı bilgilendirilmiş onam sağlama kriterlerini karşılamalıydı. Değerlendirme sırasında akut hastalığı veya klinik olarak belirgin enfeksiyonu olan, gebe veya emziren, bilinen malignitesi bulunan veya enflamatuvar, metabolik ya da hematolojik

parametreleri önemli ölçüde etkileyebilecek immünoşüpresif bir durumu veya tedavisi olan katılımcılar çalışma dışı bırakıldı. Ek olarak, bir hasta eksik laboratuvar verileri nedeniyle analiz dışı bırakılmıştır.

Klinik ve Laboratuvar Veri Toplama

Demografik ve klinik özellikler, rutin klinik değerlendirmenin bir parçası olarak yapılan hasta görüşmelerinden ve/veya klinik kayıtlardan elde edilmiştir. Aşağıdaki değişkenler kaydedilmiştir: yaş, cinsiyet, DM, HT, hiperlipidemi (HL) ve sigara içme durumu. İstatistiksel analizler için DM, HT ve HL mevcut veya yok olarak kodlanırken, sigara içme durumu mevcut sigara içicisi veya sigara içmeyen olarak kategorize edilmiştir.

Laboratuvar ölçümleri lipid, hematolojik, metabolik ve renal parametreleri içermiştir. Tüm biyokimyasal ve hematolojik analizler, üretici talimatlarına ve kurumsal laboratuvar protokollerine göre standartlaştırılmış laboratuvar prosedürleri ve sertifikalı otomatik analizörler kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Lipid Parametreleri

Lipid profili, (LDL-K, mg/dL), (HDL-K, mg/dL), (TG, mg/dL) ve total kolesterol (TK, mg/dL) içermiştir. LDL-K ve HDL-K enzimatik yöntemler kullanılarak belirlenirken, TG ve TK enzimatik kolorimetrik yöntemler kullanılarak ölçülmüştür.

Hematolojik Parametreler

Hemoglobin (Hb, g/dL), trombosit sayısı (PLT, $\times 10^3/\mu\text{L}$) ve OTH (OTH, fL), standart laboratuvar prosedürlerine göre otomatik hematoloji analizörü kullanılarak belirlenmiştir.

Metabolik ve Renal Parametreler

SÜA (ÜA, mg/dL), açlık kan glukozu (AKG, mg/dL) ve kreatinin (Kr, mg/dL) standartlaştırılmış enzimatik veya enzimatik kolorimetrik yöntemler kullanılarak ölçülmüştür. eGFR, böbrek hastalığında diyetin modifikasyonu (MDRD) denklemi kullanılarak hesaplanmış ve mL/dk/1,73 m^2 olarak ifade edilmiştir. Mevcut çalışmada kullanılan spesifik MDRD denklemi ve kalibrasyonu, laboratuvarın doğrulanmış metodolojisine göre rapor edilmiştir (mevcutsa tam denklem/sürüm ekleyin).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics sürüm 26,0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ve R istatistiksel yazılım sürüm 4.2.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tüm istatistiksel testler iki yönlü olup, p-değeri $<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Sürekli değişkenler, grafiksel yöntemler ve uygun normallik testleri kullanılarak dağılım özellikleri açısından değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenler

ortalama $\pm$ standart sapma (SS) olarak sunulurken, normal dağılım göstermeyen değişkenler medyan ve çeyrekler arası aralık olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak sunulmuştur.

Cinsiyete özgü karşılaştırmalar erkek ve kadın katılımcılar arasında yapılmıştır. Sürekli değişkenler için, normal dağılım gösteren değişkenlere bağımsız örneklem Student t-testi uygulanırken, normal dağılım göstermeyen değişkenlere Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenler, uygun olduğunda ki-kare testi veya Fisher'in kesin testi kullanılarak karşılaştırılmıştır.

Korelasyon Analizi

Klinik ve laboratuvar biyobelirteçleri arasındaki ilişkiler korelasyon analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Yaklaşık olarak normal dağılım gösteren sürekli değişken çiftleri için Pearson korelasyon katsayısı (r) kullanılırken, Pearson korelasyonu için dağılımsal varsayımların karşılanmadığı durumlarda Spearman sıra korelasyon katsayısı (p) kullanılmıştır. İncelenen biyobelirteçler arasındaki ilişkilerin gücünü ve yönünü görselleştirmek için uygun yerlerde korelasyon matrisleri oluşturulmuştur.

Korelasyon katsayıları, büyüklükleri ve yönlerine göre yorumlanmış, pozitif katsayılar doğrudan ilişkileri, negatif katsayılar ise ters ilişkileri göstermiştir.

PCA

İncelenen kardiyometabolik, hematolojik ve renal biyobelirteçlerin altında yatan yapıyı ve kümelenmesini keşfetmek ve değişkenler arasındaki birlikte değişim paternlerini tanımlamak için PCA gerçekleştirilmiştir. PCA, sürekli değişkenlerin ortalaması sıfır ve SS bir olacak şekilde standardize edilmesinin ardından yapılmış, böylece ölçüm skalasındaki farklılıkların etkisi en aza indirilmiştir.

Yorumlama için saklanan temel bileşenlerin sayısı, özdeğer >1 kriteri ile birlikte yamaç grafiğinin incelenmesi kullanılarak belirlenmiştir. Saklanan her bir bileşen tarafından açıklanan toplam varyans oranı hesaplanmıştır. Faktör/bileşen yüklemeleri, her bir biyobelirtecin her bir bileşene göreli katkısını belirlemek için incelenmiştir.

Uygun olduğunda, bileşen yapısının yorumlanmasını kolaylaştırmak için Varimax döndürmesi uygulanmıştır. Alttı yatan biyobelirteç ilişkilerinin erkekler ve kadınlar arasında farklılık gösterip göstermediğini araştırmak için cinsiyete özgü PCA analizleri yapılmıştır.

Hiyerarşik Kümeleme Analizi

Biyokimyasal ve hematolojik biyobelirteçler arasındaki benzerlikleri daha ileri düzeyde araştırmak için hiyerarşik

kümeleme analizi yapılmıştır. Değişkenler kümelemeyen önce standardize edilmiş ve Euclidean mesafesi mesafe metriği olarak kullanılmıştır. Benzer varyasyon paternlerine sahip biyobelirteç gruplarını tanımlamak için Ward'ın minimum varyans yöntemi uygulanmıştır.

Ortaya çıkan hiyerarşik ilişkiler dendrogramlar kullanılarak görselleştirilmiştir. Erkeklerde ve kadınlarda potansiyel olarak farklı biyobelirteç gruplamalarını tanımlamak için küme yapıları cinsiyete göre ayrı ayrı incelenmiştir.

Veri Görselleştirme

Isı haritaları, korelasyon matrisleri, dendrogramlar ve temel bileşen grafikleri R ve/veya uygun istatistiksel görselleştirme paketleri kullanılarak oluşturulmuştur. Grafiksel gösterimler, lipid, metabolik, hematolojik ve renal biyobelirteçler arasındaki cinsiyete özgü ilişkilerin yorumlanmasını kolaylaştırmak için kullanılmıştır.

BULGULAR

Başlangıç Özellikleri

Çalışma popülasyonu, 82'si erkek (%48,5) ve 87'si kadın (%51,5) olmak üzere 169 katılımcıdan oluşmaktaydı. Genel ortalama yaş $53,0 \pm 10,1$ yıl olup, erkekler ve kadınlar arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla $52,3 \pm 10,3$ ve $53,6 \pm 9,9$ yıl; $p=0,41$). DM, HT ve HL prevalansı da cinsiyetler arasında benzerdi (sırasıyla $p=0,25$, $p=0,54$ ve $p=0,93$). Buna karşılık, sigara içme prevalansı cinsiyete göre anlamlı farklılık gösteriyordu; erkeklerde kadınlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksekti (sırasıyla %58,5 ve %20,7; $p<0,001$). Bu bulgular, çalışma gruplarının yaş ve majör kardiyometabolik komorbiditeler açısından geniş ölçüde karşılaştırılabilir olduğunu, sigara içiminin ise belirgin bir cinsiyete bağlı fark gösterdiğini ortaya koymaktadır (Tablo 1).

Laboratuvar Parametrelerinde Cinsiyet Farklılıkları

İncelenen biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin birçoğunda anlamlı cinsiyete bağlı farklılıklar gözlenmiştir. Erkeklerde TG konsantrasyonları kadınlara kıyasla daha yüksekti ($172,3 \pm 90,1$ 'e karşı $148,5 \pm 85,3$ mg/dL; $p<0,05$), HDL-K ise erkeklerde anlamlı olarak daha düşüktü ($39,3 \pm 8,8$ 'e karşı $49,2 \pm 12,0$ mg/dL; $p<0,001$). Buna karşılık, LDL-K konsantrasyonları kadınlarda erkeklere kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti ($136,5 \pm 35,0$ 'a karşı $129,1 \pm 38,2$ mg/dL; $p<0,05$), TK ise gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p=0,59$). Hematolojik parametreler arasında, erkeklerde Hb konsantrasyonları anlamlı olarak daha yüksekti ($15,0 \pm 1,7$ 'ye karşı $13,1 \pm 1,6$ g/dL; $p<0,001$), trombosit sayıları ise kadınlarda anlamlı olarak daha yüksekti ($276,8 \pm 71,5$ 'e karşı $233,2 \pm 64,8 \times 10^3/\mu\text{L}$; $p<0,001$); OTH cinsiyetler arasında benzerdi

Tablo 1. Başlangıç demografik ve klinik özellikler

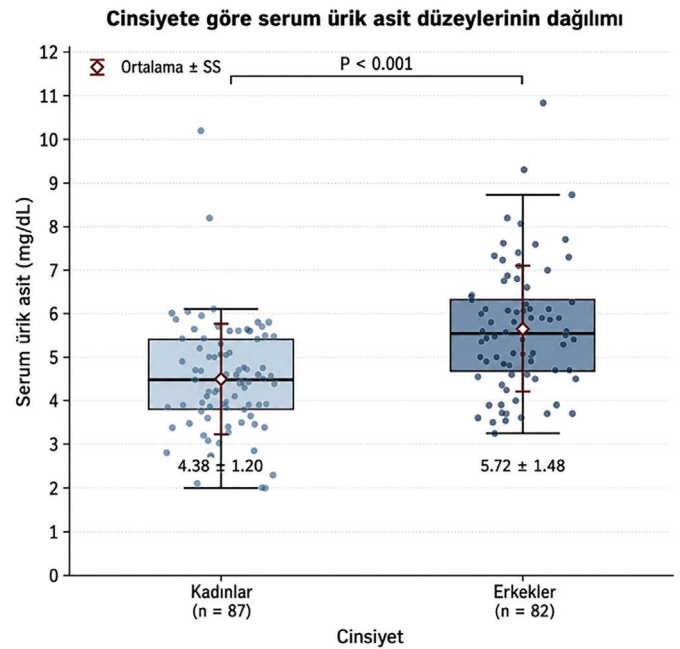
Parametre	Toplam (n=169)	Erkek (n=82)	Kadın (n=87)	P değeri
Yaş (yıl)	53,0±10,1	52,3±10,3	53,6±9,9	0,41
DM (%)	19,5	23,2	16,1	0,25
HT (%)	42,6	40,2	44,8	0,54
HL (%)	39,1	38,8	39,3	0,93
Sigara (%)	39,1	58,5	20,7	<0,001*

*: Değerler ortalama ± standart sapma (SS) veya yüzde olarak sunulmuştur. P<0,05, istatistiksel olarak anlamlı
Veriler sürekli değişkenler için ortalama ± SS ve kategorik değişkenler için yüzde olarak sunulmuştur. P değerleri erkek ve kadın katılımcılar arasındaki karşılaştırmaları göstermektedir. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir
DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi

(p=0,17) (Tablo 2). Metabolik ve renal parametreler de anlamlı cinsiyete bağlı farklılıklar göstermiştir. SÜA konsantrasyonları erkeklerde kadınlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksekti (5,72±1,48'e karşı 4,38±1,20 mg/dL; p<0,001), serum Kr düzeyleri de öyleydi (0,73±0,12'ye karşı 0,55±0,09 mg/dL; p<0,001). Buna karşılık, AKG erkekler ve kadınlar arasında anlamlı farklılık göstermedi (104,1±21,8'e karşı 99,5±19,5 mg/dL; p=0,07) ve MDRD ile tahmin edilen renal fonksiyon da benzerdi (117,2±18,2'ye karşı 120,1±17,4 mL/dk; p=0,20) (Tablo 2). SÜA konsantrasyonları çalışma popülasyonunda belirgin bir cinsiyete bağlı farklılık göstermiştir. Bu analize dahil edilen 165 katılımcı arasında, erkeklerde SÜA konsantrasyonları kadınlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla 5,65±1,45'e karşı 4,50±1,27 mg/dL; p<0,001). Grafikselleştirilmiş dağılım, iki cinsiyet grubu arasında, erkeklerde sürekli olarak daha yüksek ürik asit değerleri ile birlikte net bir ayrım göstermiştir. Bu bulgular, genel laboratuvar analizinde gözlemlenen dolaşımdaki ürik asit konsantrasyonlarındaki belirgin cinsiyet farkını güçlendirmektedir (Şekil 1).

Metabolik Sendrom Bileşenlerinin Cinsiyete Göre Prevalansı

Seçilen metabolik anormalliklerin prevalansı, çeşitli parametreler için erkekler ve kadınlar arasında farklılık göstermiştir. Yüksek TG konsantrasyonları erkeklerde kadınlara kıyasla daha yaygındı (sırasıyla %45,1'e karşı %33,3; p<0,05). Benzer şekilde, SÜA >6,0 mg/dL olarak tanımlanan hiperürisemi, erkeklerde (%36,6) kadınlara (%12,6; p<0,001) kıyasla önemli ölçüde daha yaygındı. Düşük HDL-K erkeklerde kadınlara kıyasla sayısal olarak daha sık olmasına rağmen (%67,1'e karşı %60,9), bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,35). Benzer şekilde, yüksek LDL-K (%42,7'ye karşı %48,3; p=0,45) ve yüksek açlık glukozu (%42,7'ye karşı %35,6; p=0,33) prevalansı cinsiyetler arasında anlamlı farklılık göstermedi. Genel olarak, en belirgin cinsiyete bağlı farklılıklar hipertrigliseridemi ve hiperürisemi için gözlenmiştir (Tablo 3).

**Şekil 1.** Cinsiyete göre serum ürik asit dağılımı

Çalışma popülasyonunda erkek ve kadın katılımcılar arasında serum ürik asit konsantrasyonlarının dağılımı. Kutu grafiği, medyan (kutu içindeki yatay çizgi), çeyrekler arası aralık (kutu sınırları) ve aralığı (bıyıklar) göstermektedir. Erkekler (n=82), kadınlara (n=87) kıyasla anlamlı olarak daha yüksek serum ürik asit konsantrasyonları sergilemiştir (5,72±1,48'e karşı 4,38±1,20 mg/dL; p<0,001). Dağılımlar arasındaki net ayrım, dolaşımdaki ürik asit düzeylerinde belirgin bir cinsiyet farkı olduğunu göstermektedir
SS: Standart sapma

Korelasyon Analizi

Korelasyon analizi, metabolik, hematolojik ve renal biyobelirteçler arasında birkaç anlamlı ilişki ortaya koymuştur. SÜA, LDL-K (r=0,32, p<0,001), Hb (r=0,29, p<0,001), Kr (r=0,23, p<0,01) ve TG (r=0,18, p<0,05) ile pozitif korelasyon gösterirken, HDL-K (r=-0,25, p<0,01) ve MDRD ile tahmin edilen renal fonksiyon (r=-0,20, p<0,05) ile ters korelasyon göstermiştir. Bu bulgular, yükselmiş ürik asidin lipid metabolizması bozukluğu, artmış Hb düzeyleri ve azalmış renal fonksiyon ile ilişkili olduğunu göstermektedir. HDL-K, TG (r=-0,36, p<0,001), LDL-K

Tablo 2. Laboratuvar parametrelerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

Parametre	Erkek (n=82)	Kadın (n=87)	P değeri
Lipid profili			
LDL (mg/dL)	129,1±38,2	136,5±35,0	<0,05*
HDL (mg/dL)	39,3±8,8	49,2±12,0	<0,001*
TG (mg/dL)	172,3±90,1	148,5±85,3	<0,05*
TK (mg/dL)	203,8±45,8	207,2±42,1	0,59
TK/HDL oranı	4,48±1,35	4,92±1,43	<0,05*
Hematolojik			
Hb (g/dL)	15,0±1,7	13,1±1,6	<0,001*
PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	233,2±64,8	276,8±71,5	<0,001*
OTH (fL)	8,7±1,3	8,4±1,4	0,17
Metabolik/renal			
Ürik asit (mg/dL)	5,72±1,48	4,38±1,20	<0,001*
AKG (mg/dL)	104,1±21,8	99,5±19,5	0,07
Kreatinin (mg/dL)	0,73±0,12	0,55±0,09	<0,001*
MDRD (mL/dk)	117,2±18,2	120,1±17,4	0,20
eGFR/MDRD (mL/dk/1.73 m ²)	113,79±15,28	113,67±15,50	0,96

*: Değerler ortalama $\pm$ standart sapma (SS) olarak sunulmuştur. P<0,05, istatistiksel olarak anlamlı

Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ SS olarak sunulmuştur. P değerleri iki cinsiyet grubu arasındaki karşılaştırmaları temsil etmekte olup, p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserid, TK: Total kolesterol, Hb: Hemoglobin, PLT: Trombosit sayısı, OTH: Ortalama trombosit hacmi, AKG: Açlık kan şekeri, MDRD: Böbrek hastalığında diyetin modifikasyonu, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

Tablo 3. Metabolik sendrom bileşenlerinin cinsiyete göre prevalansı

Bileşen	Erkek (%)	Kadın (%)	P değeri
Düşük HDL (<40 mg/dL erkek, <50 mg/dL kadın)	67,1	60,9	0,35
Yüksek TG (>150 mg/dL)	45,1	33,3	<0,05*
Yüksek LDL (>130 mg/dL)	42,7	48,3	0,45
Yüksek ürik asit (>6,0 mg/dL)	36,6	12,6	<0,001*
Yüksek açlık glukozu (>100 mg/dL)	42,7	35,6	0,33

*: Değerler yüzde olarak sunulmuştur. P<0,05, istatistiksel olarak anlamlı

Veriler yüzde olarak sunulmuştur. Düşük HDL, cinsiyete özgü eşik değerlere göre tanımlanmıştır (erkeklerde <40 mg/dL ve kadınlarda <50 mg/dL); yüksek TG, LDL, ürik asit ve açlık glukozu sırasıyla >150 mg/dL, >130 mg/dL, >6,0 mg/dL ve >100 mg/dL olarak tanımlanmıştır. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Erkekler, kadınlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek yüksek trigliserid (%45,1'e karşı %33,3, p<0,05) ve hiperürisemi (%36,6'ya karşı %12,6, p<0,001) prevalansı göstermiştir

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserid

($r=-0,17$, $p<0,05$), ürik asit ($r=-0,25$, $p<0,01$) ve OTH ($r=-0,13$, $p<0,05$) ile ters korelasyon göstermiştir. Özellikle HDL ile TG arasındaki güçlü negatif ilişki, bu iki lipid parametresi arasındaki iyi bilinen dinamik etkileşimi yansıtmaktadır ve TG'den zengin lipoproteinler ile HDL partikülleri arasındaki metabolik ilişkiyi göstermektedir. Renal fonksiyon belirteçleri, MDRD'nin Kr ile güçlü bir ters korelasyon göstermesiyle ($r=-0,66$, $p<0,001$) özellikle güçlü bir ilişki sergilemiştir. Bu güçlü korelasyon, MDRD formülünün Kr bazlı olmasıyla tutarlıdır ve renal fonksiyon değerlendirmesinin geçerliliğini desteklemektedir. MDRD ayrıca yaş ($r=-0,27$, $p<0,001$) ve ürik asit ($r=-0,20$, $p<0,05$) ile negatif korelasyon göstermiştir. Ek olarak, Hb trombosit

sayısı ile mütevazı bir pozitif korelasyon göstermiştir ($r=0,21$, $p<0,05$). Toplu olarak, bu korelasyonlar ürik asit metabolizması, lipid parametreleri, hematolojik indeksler ve renal fonksiyon arasındaki birbirine bağlı ilişkileri göstermektedir (Tablo 4). SÜA ile Kr konsantrasyonları arasında anlamlı bir pozitif ilişki gözlenmiştir. Şekil 2'de gösterildiği gibi, SÜA artan serum Kr ile birlikte progresif olarak artmış ve Spearman korelasyon katsayısı $\rho=0,431$ ($p<0,001$) olmuştur. Uygun regresyon doğrusunun pozitif eğimi, daha yüksek Kr konsantrasyonlarının daha yüksek dolaşımdaki ürik asit düzeyleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu ilişki, korelasyon analizinde ürik asit ile MDRD ile tahmin edilen renal fonksiyon arasında gözlemlenen ters

korelasyon ile tutarlıydı ve bu kohortta ürik asit metabolizması ile renal fonksiyon arasındaki yakın ilişkiyi daha da göstermektedir (Şekil 2).

PCA

PCA, biyobelirteç veri setindeki toplam varyansın %68,7'sini toplu olarak açıklayan, özdeğeri 1'den büyük üç temel bileşen tanımlamıştır. Birinci temel bileşen (PC1) 2,91 özdeğerine sahipti ve toplam varyansın %32,3'ünü açıklıyordu. PC2 1,93 özdeğerine sahipti ve ek %21,4'ü açıklayarak kümülatif varyansı %53,7'ye getiriyordu. Üçüncü bileşen (PC3) 1,35 özdeğerine sahipti ve varyansın %15,0'ını açıklayarak kümülatif açıklanan varyansı %68,7'ye getiriyordu. Böylece, üç bileşenli çözüm, değerlendirilen biyobelirteçler genelindeki toplam değişkenliğin üçte ikisinden fazlasını yakalamıştır (Tablo 5).

Cinsiyete Göre Biyobelirteç Kümeleri

Varimax döndürmesi sonrasında, PC1 ağırlıklı olarak ürik asit (0,79), LDL-K (0,72), Hb (0,66) ve TG (0,57) için pozitif yüklemeler ve HDL-K (-0,53) için negatif yüklemeler ile karakterize edilmiştir. Bu birinci bileşen, lipid metabolizması, ürik asit homeostazi ve eritropoez arasındaki metabolik bağlantıyı temsil eden bir lipid-ürik asit-hematolojik eksen olarak yorumlanmaktadır. Bu eksenindeki yüksek faktör yüklemeleri, bu biyobelirteçlerin birlikte değiştiğini ve ortak metabolik yolları paylaştığını

göstermektedir; özellikle ürik asit, dislipidemi ve artmış Hb düzeyleri arasında bir köprü görevi görmektedir. PC2 öncelikle Kr (0,83), MDRD (-0,79) ve yaş (0,54) ile karakterize edilerek renal fonksiyon-yaş boyutunu temsil etmiştir. Bu bileşen, yaşlanmanın renal fonksiyon üzerindeki etkisini ve Kr ile MDRD arasındaki güçlü ilişkiyi yansıtmaktadır; MDRD'nin Kr bazlı bir hesaplama olması bu yüksek korelasyonu beklenir kılmaktadır. PC3, OTH (0,73), trombosit sayısı (0,69) ve sigara (0,52) ile karakterize edilmiştir. Bu bileşen, trombosit aktivasyonu ve enflamasyonu temsil eden bir enflamatuvar-trombotik belirteç eksenini olarak yorumlanmaktadır; sigara içiminin bilinen pro-trombotik etkileri bu kümeleme paternini desteklemektedir. Bu yükleme paternleri, veri seti içinde üç farklı çok değişkenli boyutu göstermektedir: lipid-ürik asit-hematolojik eksen, renal fonksiyon-yaş eksen ve enflamatuvar/trombotik belirteç eksen (Tablo 6).

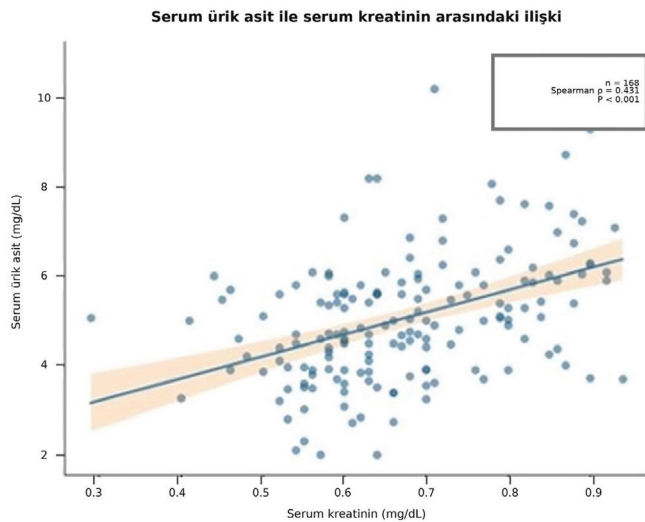
Cinsiyete özgü biyobelirteç kümeleme analizi, erkekler ve kadınlar arasında metabolik, renal ve hematolojik değişkenlerin görece oryantasyonunda farklı paternler göstermiştir. Erkeklerde, TG, LDL-K, ürik asit, Hb ve Kr belirgin yönlü katkılar gösterirken, MDRD ile eGFR ters oryantasyon göstermiştir. Kadınlarda, LDL-K, HDL-K, ürik asit, TG ve Kr belirgin yönlü paternler sergilerken, MDRD yine ters ilişki göstermiştir. Bu cinsiyete özgü konfigürasyonlar, iki grup arasında kardiyometabolik ve renal biyobelirteçlerin organizasyonunda farklılıklar olduğunu düşündürmektedir. Erkeklerde, ürik asit LDL-K ve Hb ile daha belirgin bir kümeleme paterni gösterirken, kadınlarda ürik asit renal ile ilişkili parametrelerle daha güçlü bir ilişki göstermiştir (Şekil 3).

Yaşa Bağlı Değişiklikler

Renal ve metabolik biyobelirteçlerdeki yaşa bağlı eğilimler erkekler ve kadınlar arasında genel olarak benzerdi. MDRD ile tahmin edilen renal fonksiyon hem erkeklerde (yılda -0,31) hem de kadınlarda (yılda -0,24) artan yaşla birlikte azalırken, Kr sırasıyla yılda 0,007 ve 0,005 birim artmıştır. LDL-K de hem erkeklerde (yılda +0,44) hem de kadınlarda (yılda +0,37) pozitif bir yaşa bağlı eğim göstermiştir. Benzer şekilde, ürik asit her iki cinsiyette de yaşla birlikte artmıştır (sırasıyla yılda +0,019 ve +0,014), HDL-K ise azalan bir eğilim göstermiştir (sırasıyla -0,17 ve -0,21). Bu cinsiyete özgü yaşa bağlı farklılıkların hiçbirisi istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (tüm $p > 0,05$), bu da erkekler ve kadınlar arasında geniş ölçüde benzer yaşa bağlı yörgüneler olduğunu göstermektedir (Tablo 7).

Diyabet Durumuna Göre Stratifiye Edilmiş Klinik ve Laboratuvar Parametreleri

Yüz altmış dokuz katılımcı arasında, 37'sinde DM vardı ve 132'si diyabetik değildi. Diyabetli katılımcılar, diyabeti olmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha yaşlıydı (sırasıyla



Şekil 2. Serum ürik asit ile kreatinin arasındaki korelasyon
Çalışma popülasyonunda serum ürik asit ile kreatinin konsantrasyonları arasındaki ilişki. Nokta grafiği, Spearman korelasyon katsayısı $\rho = 0,431$ ($p < 0,001$) ile anlamlı bir pozitif ilişki göstermektedir. Uygun regresyon doğrusu (kırmızı çizgi), daha yüksek kreatinin konsantrasyonlarının daha yüksek dolaşımdaki ürik asit düzeyleri ile ilişkili olduğu pozitif eğimi göstermektedir. Bu bulgu, korelasyon analizinde ürik asit ile MDRD ile tahmin edilen renal fonksiyon arasında gözlemlenen ters korelasyon ile tutarlıdır ve bu kohortta ürik asit metabolizması ile renal fonksiyon arasındaki yakın ilişkiyi göstermektedir
MDRD: Böbrek hastalığında diyetin modifikasyonu

Tablo 4. Temel biyobelirteçlerin pearson korelasyon matrisi

Değişken	Ürik asit	LDL	HDL	TG	Hb	PLT	OTH	Kreatinin	MDRD
Ürik asit	1,00								
LDL	0,32*	1,00							
HDL	-0,25*	-0,17*	1,00						
TG	0,18*	0,14*	-0,36*	1,00					
Hb	0,29*	0,07	-0,11	0,09	1,00				
PLT	0,11	-0,05	0,08	-0,07	0,21*	1,00			
OTH	-0,08	0,04	-0,13*	0,06	-0,10	-0,09	1,00		
Kreatinin	0,23*	0,03	-0,07	0,05	0,26*	-0,04	0,07	1,00	
MDRD	-0,20*	-0,11	0,09	-0,06	-0,17*	0,02	-0,06	-0,66*	1,00

*: Değerler Pearson korelasyon katsayılarıdır (r). *p<0,05, p<0,01, p<0,001

Değerler Pearson korelasyon katsayılarını (r) temsil etmektedir. Pozitif ve negatif değerler sırasıyla doğrudan ve ters ilişkileri

göstermektedir. *p<0,05, p<0,01 ve *p<0,001

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserid, Hb: Hemogloblin, PLT: Trombosit sayısı, OTH: Ortalama trombosit hacmi, MDRD: Böbrek hastalığında diyetin modifikasyonu

Tablo 5. Temel bileşen analizi sonuçları

Bileşen	Özdeğer	Açıklanan varyans (%)	Kümülatif varyans (%)
PC1	2,91	32,3	32,3
PC2	1,93	21,4	53,7
PC3	1,35	15,0	68,7

PCA, biyobelirteç veri setindeki toplam varyansın %68,7'sini açıklayan üç temel bileşen tanımlamıştır

Her bir temel bileşen tarafından açıklanan özdeğerler, varyans yüzdeleri ve kümülatif açıklanan varyans yüzdesi sunulmuştur. Özdeğeri >1 olan üç temel bileşen, toplam varyansın %68,7'sini açıklamıştır

PC1: Temel bileşen 1, PC2: Temel bileşen 2, PC3: Temel bileşen 3, PCA: Temel bileşen analizi

Tablo 6. Döndürülmüş bileşen yüklemeleri

Değişken	PC1	PC2	PC3
Bileşen 1: Lipid-ürük asit-Hb eksen			
Ürik asit	0,79	0,11	0,07
LDL	0,72	0,07	0,04
Hb	0,66	0,14	-0,09
TG	0,57	-0,21	0,14
HDL	-0,53	0,09	-0,07
Bileşen 2: Renal-hematolojik eksen			
Kreatinin	0,03	0,83	0,04
MDRD	-0,07	-0,79	-0,03
Yaş	0,14	0,54	0,17
Bileşen 3: Enflamatuvar-trombotik belirteçler			
OTH	0,04	0,07	0,73
PLT	0,11	-0,03	0,69
Sigara	0,21	0,04	0,52

Değerler varimax döndürmesi sonrası faktör yüklemeleridir. >0,50 olan yüklemeler koyu gösterilmiştir

Değerler varimax döndürmesi sonrası faktör yüklemelerini temsil etmektedir. >0,50 olan yüklemeler koyu harflerle vurgulanmış ve ilgili temel bileşene en güçlü katkıda bulunan değişkenleri göstermektedir. PC1 ağırlıklı olarak lipid ve ürik asit ile ilişkili değişkenlerle, PC2 renal fonksiyon ve yaş ile ilişkili değişkenlerle ve PC3 hematolojik ve sigara ile ilişkili değişkenlerle karakterize edilmiştir

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserid, Hb: Hemogloblin, PLT: Trombosit sayısı, MDRD: Böbrek hastalığında diyetin modifikasyonu

57,43±9,72'ye karşı 51,08±9,39 yıl; p=0,0008). Beklendiği gibi, AKG diyabetik katılımcılar arasında diyabetik olmayanlara kıyasla belirgin şekilde daha yüksekti (127,90±42,98'e karşı 96,00±11,75 mg/dL; p<0,001), bu da diyabet sınıflandırmasının geçerliliğini desteklemektedir (Tablo 8).

Yaş ve açlık glukozundaki anlamlı farklılıklara rağmen, SÜA konsantrasyonları diyabetik ve diyabetik olmayan katılımcılar arasında benzerdi (4,94±1,52'ye karşı 5,11±1,46 mg/dL; p=0,557). LDL-K, HDL-K, TK veya TK/HDL oranında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmedi. TG konsantrasyonları diyabetik katılımcılar arasında sayısal olarak daha yüksekti

(170,45±95,95'e karşı 144,04±84,55 mg/dL), ancak fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p=0,072). Benzer şekilde, Hb, trombosit sayısı, OTH, Kr ve eGFR/MDRD iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 8).

Yaş farkına rağmen, çoğu kardiyometabolik biyobelirteç iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi. SÜA düzeyleri diyabetik ve diyabetik olmayan katılımcılarda benzerdi (4,94±1,52'ye karşı 5,11±1,46 mg/dL, p=0,557). LDL-K, HDL-K, TK ve TK/HDL oranı dahil lipid parametreleri de istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermedi. TG'ler diyabetiklerde daha yüksek olma eğilimindeydi (170,45±95,95'e karşı 144,04±84,55 mg/dL), ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p=0,072). Benzer şekilde, hematolojik parametreler (Hb, trombosit sayısı ve OTH) ve renal fonksiyon belirteçleri (Kr ve eGFR) iki grup arasında benzerdi ve tüm p değerleri 0,05'i aşmaktaydı (Tablo 8).

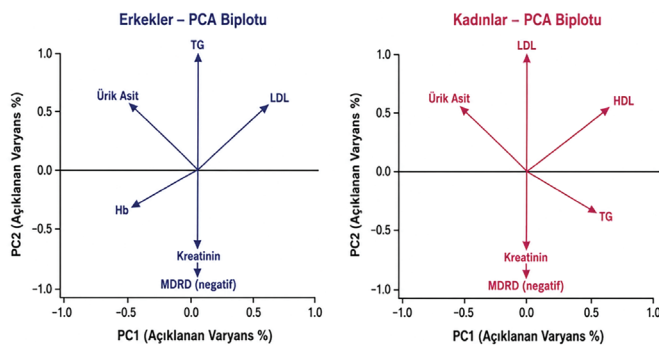
Bu bulgular, bu kohortta diyabet durumunun öncelikle yaş ve glisemik kontrolde beklenen farklılıklarla ilişkili olduğunu, diğer rutin olarak ölçülen kardiyometabolik ve renal biyobelirteçlerin ise diyabetik ve diyabetik olmayan bireyler arasında büyük ölçüde benzer kaldığını düşündürmektedir.

TARTIŞMA

Bu kesitsel çalışma, bir kardiyometabolik risk popülasyonunda (n=169) cinsiyete özgü biyobelirteç etkileşimlerinin kapsamlı bir analizini sunmaktadır. Temel bulgularımız şunları göstermektedir: (1) ürik asit, dislipidemi, hematolojik parametreler ve renal fonksiyonu birleştiren bütünleştirici bir belirteç olarak hizmet etmektedir; (2) lipid profilleri, ürik asit düzeyleri, Hb ve trombosit sayılarında anlamlı cinsiyet farklılıkları mevcuttur; (3) biyobelirteç kümelenmesi üç farklı eksenli ortaya koymaktadır—lipid-ürik asit- Hb, renal-hematolojik ve enflamatuvar-trombotik; ve (4) bu paternler, kardiyometabolik hastalık gelişiminde cinsiyete özgü yollar olduğunu düşündürmektedir.

Bulgularımız, kardiyometabolik riskin cinsiyetler arasında farklı şekilde ortaya çıktığına dair artan kanıtlarla uyumludur (4). Kohortumuzdaki erkekler, anlamlı olarak daha yüksek ürik

Şekil. Cinsiyete Özgü Biyobelirteç Kümelenmesi (Kavramsal)



Oklar, biyobelirteçlerin temel bileşenlere olan yönünü ve göreceli katkısını göstermektedir. MDRD, her iki cinsiyette de PC2 boyunca negatif bir ilişki göstermektedir.

Şekil 3. Cinsiyete özgü biyobelirteç kümeleme paternleri

Erkek ve kadın katılımcılarda temel bileşen analizinden elde edilen cinsiyete özgü biyobelirteç kümeleme paternleri. Erkeklerde, ürik asit LDL kolesterol ve hemoglobin ile daha belirgin bir kümeleme paterni göstermekte ve metabolik dislipidemi ile bağlantılı olduğunu düşündürmektedir. Trigliserid, LDL kolesterol, ürik asit, hemoglobin ve kreatinin belirgin yönlü katkılar gösterirken, MDRD ters oryantasyon göstermektedir. Kadınlarda, ürik asit renal ile ilişkili parametrelerle daha güçlü bir ilişki göstermekte ve böbrek fonksiyonu ile bağlantısını vurgulamaktadır. LDL kolesterol, HDL kolesterol, ürik asit, trigliserid ve kreatinin belirgin yönlü paternler sergilerken, MDRD yine ters ilişki göstermektedir. Bu cinsiyete özgü konfigürasyonlar, iki grup arasında kardiyometabolik ve renal biyobelirteçlerin organizasyonunda farklılıklar olduğunu ve erkeklerde ürik asidin metabolik-lipid eksenine ile, kadınlarda ise renal-hematolojik eksen ile daha yakından ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

PCA: Temel bileşen analizi, MDRD: Böbrek hastalığında diyetin modifikasyonu, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

Tablo 7. Cinsiyete göre yaşa bağlı biyobelirteç değişiklikleri

Parametre	Erkek (yılıda)	Kadın (yılıda)	P değeri
MDRD ↓	-0,31	-0,24	0,09
Kreatinin ↑	+0,007	+0,005	0,14
LDL ↑	+0,44	+0,37	0,16
Ürik asit ↑	+0,019	+0,014	0,11
HDL ↓	-0,17	-0,21	0,09

Değerler, yaştaki bir yıllık artış başına her bir biyobelirteçteki tahmini değişimi temsil etmektedir. Negatif değerler artan yaşla birlikte azalan değerleri, pozitif değerler ise artan değerleri göstermektedir. P değerleri erkekler ve kadınlar arasındaki yaşa bağlı eğim karşılaştırmalarını temsil etmektedir; p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

MDRD: Böbrek hastalığında diyetin modifikasyonu, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

Tablo 8. Diyabet durumuna göre stratifiye edilmiş klinik ve laboratuvar parametreleri

Değişken	Diyabetik olmayan (n=132)	Diyabetik (n=37)	Bağımsız t-testi p değeri	Mann-Whitney U p değeri
Yaş (yıl)	51,08±9,39	57,43±9,72	p=0,0008	p=0,0007
Ürik asit (mg/dL)	5,11±1,46	4,94±1,52	p=0,557	p=0,641
LDL-K (mg/dL)	132,52±38,38	136,50±32,89	p=0,534	p=0,561
HDL-K (mg/dL)	44,98±11,96	47,75±10,59	p=0,176	p=0,135
Trigliserid (mg/dL)	144,04±84,55	170,45±95,95	p=0,135	p=0,072
Total kolesterol (mg/dL)	203,55±44,95	206,10±36,40	p=0,723	p=0,765
Hemoglobin (g/dL)	14,01±1,63	14,02±1,81	p=0,965	p=0,746
Trombosit (10 ³ /μL)	258,91±67,85	244,49±79,50	p=0,320	p=0,112
OTH (fL)	8,53±1,23	8,60±1,20	p=0,744	p=0,635
Açlık kan şekeri (mg/dL)	96,00±11,75	127,90±42,98	p=0,00007	p=0,000001
TK/HDL oranı	4,76±1,49	4,50±1,02	p=0,236	p=0,671
Kreatinin (mg/dL)	0,68±0,13	0,67±0,11	p=0,755	p=0,709
eGFR / MDRD (mL/dk/1,73m ²)	113,25±15,05	115,43±16,42	p=0,471	p=0,533

Diyabetik ve diyabetik olmayan katılımcılar arasında klinik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması. Sürekli değişkenler ortalama ± SS olarak sunulmuştur. Gruplar arası karşılaştırmalar, uygun olduğunda bağımsız örneklem t-testleri veya Mann-Whitney U testleri kullanılarak yapılmıştır. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir
DM: Diabetes mellitus, LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, TG: Trigliserid, TK: Total kolesterol, Hb: Hemoglobin, PLT: Trombosit sayısı, OTH: Ortalama trombosit hacmi, AKG: Açlık kan şekeri, MDRD: Böbrek hastalığında diyetin modifikasyonu, SS: Standart sapma, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

asit, Hb, TG ve sigara içme oranları gösterirken, kadınlar daha yüksek HDL-K ve trombosit sayıları sergilemiştir. Bu farklılıklar, erkeklerde sigara içme ve beslenme paternleri gibi yaşam tarzı faktörlerinin hormonal etkilerle birleşerek daha az olumlu bir kardiyometabolik profil şekillendirdiği kavramıyla tutarlıdır (6). Erkekler arasında sigara içme prevalansının daha yüksek olması (%58,5'e karşı %20,7, p<0,001) özellikle dikkate değerdir, çünkü sigara içimi tutarlı bir şekilde olumsuz lipid profilleri, düşük HDL ve artmış oksidatif stres ile ilişkilendirilmiştir. Önceki çalışmalar, erkeklerin kadınlara kıyasla diyet alımından bağımsız olarak daha yüksek plazma fruktoz konsantrasyonları dahil olmak üzere daha fazla kardiyovasküler risk faktörü sergilediğini belgelemiştir; bu, sadece yaşam tarzının ötesinde metabolik farklılıklar olduğunu düşündürmektedir.

Kadınlarda daha yüksek HDL bulgusu (49,2±12,0'a karşı 39,3±8,8 mg/dL, p<0,001), lipid metabolizmasındaki iyi bilinen cinsiyet farklılıklarıyla tutarlıdır. Ters kolesterol taşınması ve lipoprotein metabolizması üzerindeki östrojen aracılı etkiler, premenopozal kadınlarda bu kardiyoprotektif profile katkıda bulunur (5). Bununla birlikte, menopozla birlikte östrojen azalması visseral yağ birikimini ve olumsuz lipid değişikliklerini teşvik eder; bu durum, lipid profillerinin ileri yaşla birlikte yakınsamasını açıklayabilir.

Bu çalışmanın en önemli bulgularından biri, ürik asidin çoklu metabolik yolları birleştiren bütünleştirici bir belirteç olarak rolüdür. Ürik asit, LDL (r=+0,32), Hb (r=+0,29), Kr (r=+0,23) ve

TG (r=+0,18) ile anlamlı pozitif korelasyonlar gösterirken, HDL (r=-0,25) ile anlamlı bir ters korelasyon göstermiştir. Bu patern, yükselmiş ürik asidin metabolik düzensizlik için bir gözcü belirteç olarak hizmet edebileceğini düşündürmektedir. Ürik asit ile renal fonksiyon arasındaki ilişki özellikle klinik olarak önemlidir. Ürik asidin MDRD ile negatif korelasyon göstermesi (r=-0,20, p<0,05), ürik asit düzeylerinin eGFR ile negatif ilişkili olduğunu ve renal disfonksiyon için bağımsız bir risk faktörü olarak işlev gördüğünü gösteren önceki araştırmalarla tutarlıdır. Tip 2 diyabet ve koroner arter hastalığı olan hastalarda, daha yüksek ürik asit düzeyleri azalmış renal fonksiyon riskini önemli ölçüde artırmış ve en yüksek çeyreklik için odds oranı 9,18 olarak bulunmuştur (16).

Ürik asit ile Hb arasındaki pozitif korelasyon (r=+0,29), pürin metabolizması ile eritropoez arasında potansiyel bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Bu ilişki birkaç mekanizma aracılığıyla gerçekleşebilir: artmış hücre dönüşümü yüksek ürik asit üretimine yol açar; kronik hipoksi hem eritropoezi hem de ürik asit üretimini uyarır; veya insülin direnci ve enflamasyonu içeren paylaşılan metabolik yollar (17). Ürik asidin PCA'da (PC1) Hb ile kümelenmesi bu bağlantılılığı desteklemektedir. Ürik asit ile dislipidemi arasındaki ilişki—LDL ile pozitif ve HDL ile negatif—özellikle ilgi çekicidir. Bu patern, ürik asidin insülin direnci, visseral adipozite ve düşük dereceli enflamasyon ile karakterize daha geniş bir metabolik sendrom fenotipinin parçası olabileceğini düşündürmektedir (18). Bununla birlikte,

ürük asit ile metabolik sendrom bileşenleri arasındaki ilişki tartışmalı olmaya devam etmektedir; bazı çalışmalar ilişkiler tanımlarken (12) diğerleri bunlara karşı argümanlar sunmuştur. Bu tutarsızlık, obezite durumu, genetik arka plan veya ilaç kullanımı dahil popülasyona özgü faktörleri yansıtabilir (19).

HDL ile TG arasındaki güçlü ters korelasyon ($r=-0,36$, $p<0,001$), TG'den zengin lipoproteinler ile HDL partikülleri arasındaki dinamik etkileşimi yansıtan iyi bilinen bir fenomendir. Bu ilişki, VLDL partiküllerinden TG'lerin HDL'den kolesterol esterleri ile değişimini kolaylaştıran kolesterol ester transfer protein aracılığıyla gerçekleşir ve daha hızlı katabolize edilen TG ile zenginleştirilmiş HDL partiküllerine yol açar (11). Bulgularımız, TG ve HDL-K değerleri arasında ters ilişki bulunan hastaların, bu ilişkiye sahip olmayanlara kıyasla önemli ölçüde farklı antropometrik özellikler, lipid profilleri ve glukoz indeksleri sergilediğine dair son kanıtlarla tutarlıdır. Feig ve ark. (17) çalışması ayrıca, daha genç yaş, kadın cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) $>25 \text{ kg/m}^2$ ve daha yüksek serum Kr düzeylerinin normal HDL-K düzeyleri olasılığının azalmasıyla ilişkili olduğunu tanımlamıştır. Çalışmamız, cinsiyete özgü kümeleme paternlerinin var olduğunu, erkeklerin daha güçlü bir TG-HDL ters ilişkisi gösterdiğini ortaya koyarak bu bulguları genişletmektedir.

Trombosit parametrelerindeki cinsiyet farklılıkları—kadınlarda daha yüksek trombosit sayıları ($276,8 \pm 71,5$ 'e karşı $233,2 \pm 64,8 \times 10^3/\mu\text{L}$, $p<0,001$)—klinik etkilere sahip olabilir. Yüksek trombosit sayısı enflamatuvar durumlarla ilişkilendirilmiş ve trombotik riske katkıda bulunabilir (20). Bununla birlikte, trombosit parametreleri ile kardiyovasküler sonuçlar arasındaki ilişki karmaşıktır. Çalışmalar, hem düşük hem de yüksek OTH değerlerinin diyabetli hastalarda olumsuz kardiyovasküler sonuçlarla bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermiş ve her iki ucun da risk oluşturduğu U-şekilli bir ilişki olduğunu düşündürmüştür. OTH, trombosit sayısı ve sigaranın PC3'te (enflamatuvar-trombotik eksen) kümelenmesi özellikle klinik olarak önemlidir. Sigara içimi, trombosit aktivasyonu, artmış trombosit agregasyonu ve endotel disfonksiyonu ile karakterize iyi bilinen bir pro-trombotik durumdur (21). Bulgularımız, trombosit parametrelerinin bu pro-trombotik durumun kolayca erişilebilir biyobelirteçleri olarak hizmet edebileceğini ve potansiyel olarak kardiyovasküler risk sınıflandırmasına yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

Bulgularımız, cinsiyete özgü kardiyometabolik risk üzerine yakın tarihli büyük ölçekli çalışmalarla geniş ölçüde tutarlıdır. PCA kullanan 1.715 birey üzerinde yapılan bir çalışma, kadınlarda varyansın esas olarak TG ile ilişkili indeksler, adipozite ölçümleri ve kan basıncı ile açıklandığını, erkeklerde ise lipid ve aterosklerik belirteçlerin baskın olduğunu bulmuştur (15). PCA bulgularımız benzer şekilde cinsiyete özgü kümeleme paternleri tanımlamış,

erkekler ürik asit ile lipid parametreleri arasında daha güçlü ilişki gösterirken, kadınlar ürik asit ile renal parametreler arasında daha güçlü ilişki göstermiştir.

Çalışmamızda gözlemlenen ürik asit ile renal fonksiyon arasındaki ilişki, multifaktöriyel müdahalenin (statinler dahil) evre 3 kronik böbrek hastalığı olan hastalarda eGFR'yi iyileştirdiğini ve ürik asit düzeylerini azalttığını gösteren IMPERATIVE çalışmasının bulgularıyla uyumludur. Bu çalışmada gözlemlenen %5,6'lık eGFR artışı ve %6,1'lik ürik asit düzeyi azalması, dislipidemi ve diğer metabolik faktörlerin ele alınmasının hem ürik asit hem de renal fonksiyon üzerinde faydalı etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Son meta-analizler, ürik asit ile kardiyovasküler sonuçlar arasındaki ilişkiyi daha da desteklemiştir. Kanbay ve ark. (22) tarafından yapılan sistematik bir derleme, yükselmiş ürik asit düzeylerinin, özellikle yüksek riskli popülasyonlarda, artmış kardiyovasküler olay riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Luo ve ark. (23) tarafından yapılan meta-analiz, SÜA düzeylerinin kardiyovasküler mortaliteyi bağımsız olarak öngördüğünü, SÜA'daki her 1 mg/dL'lik artışın kardiyovasküler mortalite riskinde %12'lik bir artışla ilişkili olduğunu doğrulamıştır.

Bulgularımızın klinik etkileri iki yönlüdür. Birincisi, ürik asit, metabolik düzensizlik ve erken renal bozukluk için maliyet etkin bir tarama aracı olarak hizmet edebilir. Yükselmiş ürik asidi olan hastalar, dislipidemi ve renal bozukluk dahil ilişkili metabolik anormallikler açısından değerlendirilmelidir (24). Ürik asit ile Kr arasındaki pozitif korelasyon ve MDRD ile ters korelasyon, ürik asidin kardiyometabolik risk faktörleri olan hastalarda erken renal bozukluk için yararlı bir tarama aracı olabileceğini düşündürmektedir. İkincisi, cinsiyete özgü kümeleme paternleri, cinsiyete özgü önleme ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesini desteklemektedir (6). Erkekler için müdahaleler sigara bırakma, TG yönetimi ve ürik asit izlemine öncelik vermelidir. Kadınlar için HDL düzeylerine, trombosit parametrelerine ve menopozal durumun metabolik profil üzerindeki potansiyel etkisine dikkat edilmesi özellikle önemli olabilir.

Üç farklı biyobelirteç ekseninin tanımlanması—(1) lipid-ürük asit- Hb, (2) renal-hematolojik ve (3) enflamatuvar-trombotik—kardiyovasküler risk değerlendirmesinin, izole parametreler yerine bu kümeler dikkate alınarak iyileştirilebileceğini düşündürmektedir. Aynı küme içinde çoklu anormallikleri olan hastalar, hedefe yönelik müdahale gerektiren farklı patofizyolojik fenotipleri temsil edebilir (25). Örneğin, ürik asit, LDL ve Hb'de yükselmeleri olan hastalar (PC1 kümesi) insülin direnci ve dislipidemi ile karakterize bir “metabolik sendrom fenotipi” sergilerken, yüksek OTH, trombosit sayısı ve sigara içimi olan hastalar (PC3 kümesi) antiplatelet tedavi düşünülmesini gerektiren bir “pro-trombotik fenotip” sergileyebilir.

Bu çalışmanın bulguları yorumlanırken birkaç kısıtlılık dikkate

alınmalıdır. Çalışmanın kesitsel doğası, biyobelirteçler arasında nedensel ilişkiler kurmayı engellemekte olup, bir parametredeki değişikliklerin zaman içinde diğerlerinde değişiklikleri öngörüp öngörmediğini belirlemek için boylamsal çalışmalara ihtiyaç vardır (26). Örneklem büyüklüğü (169 hasta) majör korelasyonları tespit etmek için yeterli güç sağlarken, daha ayrıntılı alt grup analizleri ve çoklu karıştırıcı faktörler için düzeltme yapılmasına olanak sağlamak için daha büyük çalışmalar gerekmektedir (27). Çalışma tek bir merkezde yürütülmüş olup, bu durum farklı demografik veya etnik özelliklere sahip diğer popülasyonlara genellenebilirliği sınırlayabilir. Özellikle statinler, antihipertansifler ve ürat düşürücü tedaviler olmak üzere ilaç kullanımına ilişkin veriler sistematik olarak toplanmamış olup, bu ilaçlar biyobelirteç düzeylerini ve ilişkilerini etkileyebilir. VKİ verilerinin olmaması, gözlemlenen biyobelirteç ilişkilerine aracılık etmede adipozitenin rolünü değerlendirme yeteneğimizi sınırlamıştır; VKİ kardiyometabolik çalışmalarda önemli bir karıştırıcı faktördür. Sigara içme durumu kaydedilmiş olsa da, kapsamlı diyet ve fiziksel aktivite verileri mevcut olmayıp, bu faktörler lipid profilleri ve ürik asit düzeylerinin önemli belirleyicileridir. Medyan atama yaklaşımı, sağlam olmakla birlikte, bazı yanlışlıklar ortaya çıkarabilir; ancak çoğu değişken için düşük eksik veri oranı (<%5) bu endişeyi en aza indirmektedir. Gelecek araştırmalar için, özellikle kadınlarda menopozal geçiş ve erkeklerde yaşlanma sırasında biyobelirteç kümelerinin zaman içindeki evrimini inceleyen prospektif kohort çalışmalarına ihtiyaç vardır. Bir biyobelirteç kümesinin bir bileşenini hedeflemenin (örneğin, ürik asit azaltımı) diğer küme bileşenlerinde iyileşmeye yol açıp açmadığını test eden randomize kontrollü çalışmalar, müdahale stratejilerini doğrulamak açısından değerlidir. Ürik asit metabolizmasını lipid metabolizması, eritropoez ve renal fonksiyona bağlayan moleküler yolları inceleyen deneysel çalışmalar, gözlemlenen ilişkilerin altında yatan mekanizmaları aydınlatır. Gözlemlenen cinsiyete özgü biyobelirteç paternlerini etkileyen genetik varyantların araştırılması, kişiselleştirilmiş risk değerlendirmesine katkıda bulunabilir. Son olarak, plazma fruktoz ve ileri glikasyon son ürünleri gibi yeni ortaya çıkan biyobelirteçlerin dahil edilmesi, küme tanımlamasını ve risk sınıflandırmasını daha da geliştirebilir.

SONUÇ

Bu kesitsel çalışma, 169 hastalık bir popülasyonda cinsiyete özgü kardiyometabolik biyobelirteç etkileşimlerine dair yeni içgörüler sunmaktadır. Ürik asit, dislipidemi, hematolojik parametreler ve renal fonksiyonu birleştiren bütünleştirici bir belirteç olarak öne çıkmakta ve bu ilişkilerde belirgin cinsiyete özgü paternler bulunmaktadır. Erkekler, daha yüksek ürik asit, TG, Hb ve sigara içme oranları ile karakterize daha az olumlu bir

kardiyometabolik profil sergilerken, kadınlar daha yüksek HDL ve trombosit sayıları göstermektedir. PCA üç farklı biyobelirteç kümesi tanımlamıştır: (1) lipid-ürük asit- Hb eksen, (2) renal-hematolojik eksen ve (3) enflamatuvar-trombotik belirteçler.

Bu bulguların klinik etkileri iki yönlüdür. Birincisi, ürik asit, metabolik düzensizlik ve erken renal bozukluk için maliyet etkin bir tarama aracı olarak hizmet edebilir. İkincisi, cinsiyete özgü kümeleme paternleri, cinsiyete özgü önleme ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesini desteklemektedir. KMH dünya genelinde mortalitenin önde gelen nedeni olmaya devam ederken, bu karmaşık biyobelirteç etkileşimlerini ve bunların cinsiyete özgü paternlerini anlamak, kardiyovasküler önlemede hassas tıp yaklaşımlarına doğru önemli bir adımı temsil etmektedir. Gelecek çalışmalar, bu bulguları daha büyük, prospektif kohortlarda doğrulamalı ve gözlemlenen ilişkilerin altında yatan moleküler mekanizmaları araştırmalıdır.

*Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma, Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yürütülmüştür. Çalışma protokolü Ufuk Üniversitesi Kurumsal Etik Kurul tarafından incelenmiş ve onaylanmıştır (sayı: 27937616-337, tarih: 24.06.2026).

Hasta Onayı: Çalışmaya dahil edilmeden önce tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Dipnot

Yapay Zeka (YZ) Kullanımına İlişkin Bildiri

YZ destekli araçlar olarak yalnızca dil düzeltme amacıyla kullanılmıştır. Yazarlar, makalenin nihai içeriğinin tüm sorumluluğunu üstlenmektedir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.Z., M.B., S.Z., S.A., H.A., Konsept: M.Z., M.B., H.A., Dizayn: S.Z., Veri Toplama veya İşleme: M.Z., S.A., Analiz veya Yorumlama: S.Z., S.A., H.A., Literatür Arama: M.Z., M.B., S.A., H.A., Yazan: M.Z., M.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Herhangi bir kurum veya kuruluştan finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). Geneva: WHO; 2021.
2. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al.; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study. J Am

- Coll Cardiol. 2020;76(25):2982-3021. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2021;77(15):1958-1959.
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022;43(42):4468.
 4. Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, Brinton RD, Carrero JJ, DeMeo DL, et al. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *Lancet*. 2020;396(10250):565-582. Erratum in: *Lancet*. 2020;396(10252):668.
 5. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD, et al.; American Heart Association Prevention Science Committee of the Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(25):e506-e532.
 6. Aggarwal NR, Patel HN, Mehta LS, Sanghani RM, Lundberg GP, Lewis SJ, et al. Sex differences in ischemic heart disease: advances, obstacles, and next steps. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018;11(2):e004437.
 7. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward HA, Johnson L, et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160(6):398-406. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2014;160(9):658.
 8. Palmisano BT, Zhu L, Eckel RH, Stafford JM. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism. *Mol Metab*. 2018;15:45-55.
 9. Alcover S, Ramos-Regalado L, Gíron G, Muñoz-García N, Vilahur G. HDL-cholesterol and triglycerides dynamics: essential players in metabolic syndrome. *Antioxidants (Basel)*. 2025;14(4):434.
 10. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1345-1361.
 11. Rashid S, Uffelman KD, Lewis GF. The mechanism of HDL lowering in hypertriglyceridemic, insulin-resistant states. *J Diabetes Complications*. 2002;16(1):24-28.
 12. Borghi C, Agabiti-Rosei E, Johnson RJ, et al. Uric acid and cardiovascular risk: a comprehensive review. *Eur J Intern Med*. 2016;27:1-8.
 13. Wakabayashi D, Kato S, Tanaka M, Yamakage H, Kato H, Kusakabe T, et al.; Japan Obesity Metabolic Syndrome Study (JOMS) Group. Novel pathological implications of serum uric acid with cardiovascular disease risk in obesity. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;205:110919.
 14. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010;8(1):148-156.
 15. Zuccotti G, Agnelli PO, Labati L, Cordaro E, Braghieri D, Fiorina P, et al. Unveiling sex-specific cardiometabolic and adiposity risk profiles for precision prevention. *Eur J Med Res*. 2026;31:292.
 16. Chen Z, Ding Z, Fu C, Yu C, Ma G. Correlation between serum uric acid and renal function in patients with stable coronary artery disease and type 2 diabetes. *J Clin Med Res*. 2014;6(6):443-450.
 17. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1811-1821. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010;362(23):2235.
 18. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*. 2003;41(6):1183-1190.
 19. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssönen K, Alfthan G, Lakka HM, Lakka TA, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med*. 2004;164(14):1546-1551.
 20. Gasparyan AY, Ayyazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des*. 2011;17(1):47-58.
 21. Barua RS, Ambrose JA. Mechanisms of coronary thrombosis in cigarette smoke exposure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(7):1460-1467.
 22. Kanbay M, Segal M, Afsar B, Kang DH, Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. *Heart*. 2013;99(11):759-766.
 23. Luo Q, Xia X, Li B, Lin Z, Yu X, Huang F. Serum uric acid and cardiovascular mortality in chronic kidney disease: a meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):18.
 24. Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008;27(6):608-619.
 25. Chen C, Lu Y, Qiu J, Xiong H, Zhou L, Wu T. Data-driven cluster analysis identifies three clinical phenotypes in hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2025;47(1):2588961.
 26. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
 27. Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research*. London: Chapman and Hall; 1991;10(10):1635-1636.