



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

PROF.DR. CEMİL TAŞCIOğLU ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**TRİGLİSERİD GLUKOZ İNDEKSİ,
KARDİYOVASKÜLER HASTALIK AÇISINDAN
ORTA VE YÜKSEK RİSKLİ BİREYLERDE
SUBKLİNİK ATEROSKLEROZU
ÖNGÖREBİLİR Mİ?**

Dr. Hayrunnisa Aksoy Mayda

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

PROF.DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TRİGLİSERİD GLUKOZ İNDEKSİ,
KARDİYOVASKÜLER HASTALIK AÇISINDAN
ORTA VE YÜKSEK RİSKLİ BİREYLERDE
SUBKLİNİK ATEROSKLEROZU
ÖNGÖREBİLİR Mİ?

Dr. Hayrunnisa Aksoy Mayda

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Yücel Arman

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım boyunca bilgisi, tecrübesi ve iyi niyetiyle bana yol gösteren, asistanı olmaktan gurur duyduğum, mesleki ve insani olarak kendisini her zaman örnek aldığım kıymetli hocam ve tez danışmanım **Prof. Dr. Yücel ARMAN'a**,

Eğitim sürecime katkıları ve ihtiyaç duyduğum her an yanımda olmalarıyla kliniğimizin saygıdeğer hocaları **Prof. Dr. Mehmet KÜÇÜK, Prof. Dr. Mine ADAŞ, Doç. Dr. Gülay KADIOĞLU KOÇAK, Doç. Dr. Orkide KUTLU, Doç. Dr. Özgür ALTUN, Doç. Dr. Yasemin GÖKDEN'e**,

Her an ulaşabildiğim, bizimle tecrübelerini paylaşan uzman abi ablalarımıza, değerli yandal uzmanlarımıza ve tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin hemşire ve diğer sağlık çalışanlarına, klinik sekreterlerimize,

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günlerde elimden tutan, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum kıdemlilerim **Özlem KANDEMİR ALİBAKAN, Mehmet Alptekin ACAR, İpek Bilge ARSLAN, Uğur YILMAZ'a**, servis arkadaşlarım **Betül KÖSTEK, Merve ONMAZ, Yudum NAİM, Burcu AĞIRBAŞ ÇELEN, Saliha Betül ÇALIŞKAN, Hatice Kübra ÇİFTÇİ, Nur DOĞAN, Ecem ATASOY BİRİCİK, Cansu CENGİZ, Ada KOSTAK, Aygün EVİN'e**,

Birlikte çalışırken güzel anılar biriktirdiğimiz, zor zamanlarda birbirimizden kuvvet aldığımız sevgili arkadaşlarım **Buşra ARIK, Fatma Zülal ÖZEK, Gülşah KESKİN, Melis KAYILI SEVİMLİ, Selin SAĞLAM ve Simge YILDIZ'a** her zaman yanımda olan biricik dostlarım **Ayşe GÜMÜŞ ÖZÇELİK ve Büşranur OĞUZ SELÇUK'a**,

Beni bugünlere getiren, motivasyonumu artıran, en büyük destekçilerim ve kıymetlilerim annem **Fatma AKSOY**, babam **Ahmet AKSOY**, kardeşlerim **Azime AKSOY** ve **Dilara AKSOY'a**,

Ve son olarak her koşulda yanımda olan, sevgisi, ilgisi, sabrı ve desteğiyle bana güç veren biricik eşim **Aytaç MAYDA'ya** sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Hayrunnisa AKSOY MAYDA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET	i
ABSTRACT	iii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARA BAKIŞ	3
2.1.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi	3
2.1.2. Kardiyovasküler Risk Değerlendirmesi	3
2.1.3. Kardiyovasküler Risk Değerlendirme Sistemleri	4
2.1.4. Risk Faktörleri	6
2.1.4.1. Geleneksel ve değiştirilemez risk faktörleri	6
2.1.4.2. Geleneksel ve değiştirilebilir risk faktörleri	6
2.1.4.3. Yeni risk faktörleri:	8
2.1.4.4. Klinik durumlar ve diğer risk faktörleri:	8
2.1.5. SCORE Türkiye	9
2.2. ATEROSKLEROZ	11
2.3. KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI	13
2.4. TRİGLİSERİD GLUKOZ İNDEKSİ	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. ARAŞTIRMANIN ŞEKLİ	16

3.2. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE ÖZELLİKLERİ	16
3.3. ARAŞTIRMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI.....	16
3.4. DEMOGRAFİK VERİLEN ELDE EDİLMESİ.....	17
3.5. BİYOKİMYASAL İNCELEME.....	17
3.6. SCORE RİSK YÜZDESİ	17
3.7. KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞININ ÖLÇÜMÜ.....	18
3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	18
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA.....	28
6. SONUÇLAR.....	32
7. KAYNAKLAR.....	33
8. ÖZGEÇMİŞ.....	Error! Bookmark not defined.
9. EKLER	Error! Bookmark not defined.

KISALTMALAR

AH	Ailesel hiperlipidemi
AKS	Akut koroner sendrom
AS	Aterosklerozis
ASKVH	Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık
BKİ	Beden kitle indeksi
DM	Diyabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EAA	Eğrinin altında kalan alan
HbA1c	Glikozile hemoglobin A1c
HDL-K	Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance
HT	Hipertansiyon
İMK	İntima media kalınlığı
KAH	Koroner arter hastalığı
KKH	Koroner kalp hastalığı
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KVH	Kardiyovasküler hastalık
KVO	Kardiyovasküler olay
LDL-K	Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
Mİ	Miyokard infarktüsü
MS	Metabolik sendrom
NO	Nitrik oksit
ROS	Reaktif oksidatif stres
SCORE	Systematic Coronary Risk Estimation
TG	Trigliserid
Total-K	Total kolesterol

TyG indeksi

Trigliserid glukoz indeksi



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kardiyovasküler risk skorlama sistemleri	5
Tablo 2. SCORE risk sınıflaması.....	11
Tablo 3. Ateroskerozu olan ve olmayan grupların KVH risk faktörleri ve antropometrik ölçümlerinin kıyaslanması.....	19
Tablo 4. Ateroskleroz olan ve olmayan grupta biyokimyasal parametrelerin kıyaslanması	20
Tablo 5. Risk grupları arasında bazı parametrelerin karşılaştırılması.....	21
Tablo 6. Karotis İMK' nin parametrelerle ilişkisi	23
Tablo 7. TyG indeksinin diğer parametrelerle ilişkisi.....	24
Tablo 8. Ateroskleroz ile ilişkili parametrelerin regresyon analizi.....	25
Tablo 9. Farklı risk gruplarında ateroskleroz üzerine etkili parametrelerin regresyon analizi	26
Tablo 10. TyG eklenmeden önce ve eklendiğinde eğrinin altında kalan alan.....	27

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. SCORE Türkiye.....	10
Şekil 2. Aterosklerozun oluşum aşamaları.....	12
Şekil 3. Triglicerid glukoz indeksinin ateroskleroz ilişkisinin insülin direnci üzerinden patogenezi.....	14
Şekil 4. Risk kategorisine göre ateroskleroz varlığı.....	22
Şekil 5. TyG indeks ile ateroskleroz ilişkisi ROC analizi	24
Şekil 6. TyG eklenmeden önce ve eklendiğinde ROC analizi	27



ÖZET

Giriş ve Amaç: Kardiyovasküler hastalıklar, tüm dünyada ölümlerin en sık nedenidir. Kardiyovasküler riskin erken dönemde tespit edilmesi için yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, kan basıncı ve total kolesterol gibi temel risk faktörlerinin dahil edildiği skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Mevcut metabolik durumun bir göstergesi olan trigliserid glukoz indeksinin (TyG indeksi) kardiyovasküler hastalık gelişimi ile ilişkili olduğuna dair çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmada, ölümcül kardiyovasküler hastalıklar açısından orta ve yüksek riskli hastalarda ölçülen TyG indeksinin, subklinik ateroskleroz ile ilişkili olup olmadığını ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Aralık 2022-Mayıs 2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 40 yaş ve üzeri hastalar Systematic Coronary Risk Estimation' a (SCORE) göre değerlendirildi. Dahil edilme ve hariç tutma kriterleri dikkate alınarak SCORE' a göre orta ve yüksek riskli 100 hasta, onamları alınarak prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların boy, kilo, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçüldü. En az 8 saat açlık sonrası ölçülen glukoz, insülin, HbA1c, total kolesterol, LDL-K, HDL-K, trigliserid düzeyleri kaydedildi. Trigliserid glukoz indeksi (TyG indeksi), $\ln [açlık\ trigliseridi\ (mg/dL) \times açlık\ glukozu\ (mg/dL) /2]$ formülü ile hesaplandı. Karotis intima media kalınlığı ölçüldü ve hastalar bu ölçüme göre iki gruba ayrıldı. Karotis İMK' sı 0,9 mm ve üzeri olanlar subklinik ateroskleroz saptanan grup, 0,9 mm'den küçük olanlar ateroskleroz saptanmayan grup olarak belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 100 hastanın 60'ında subklinik ateroskleroz saptanırken 40'ında ateroskleroz saptanmadı. TyG indeksi karotis İMK ile ilişkili bulundu ($r:0,292$, $p:0,003$) ve ateroskleroz saptanan hastalarda TyG indeksi daha yüksekti ($8,88\pm0,5'$ e karşı $8,62\pm0,53$, $p:0,019$). Çalışmaya dahil edilen yüksek riskli hastalarda orta riskli hastalara göre TyG indeksi daha yüksek hesaplandı ($9,022\pm0,49'$ e karşı $8,66\pm0,52$, $p: 0,014$). İkili lojistik regresyon analizinde TyG indeksi ($\beta = 0,562$, $\exp(B)=1,754$ %95CI) = $0,705-4,359$, $p:0,227$), ateroskleroz üzerine yaş ($\beta = 0,098$

$\exp(B) = \%95CI = 1,011-1,202, p:0,027$) ve cinsiyet ($\beta = 1,004 \exp(B) = 2,73 \%95CI = 1,077-6,924 p: 0,034$) kadar etkili bulunmasa da SCORE risk değerlendirmesine TyG indeksi eklendiğinde ateroskleroza tespit etme gúcünün daha yüksek olduğu görüldü (Eğrinin altında kalan alan (EAA): 721'e karşı 778).

Sonuç: Araştırmada ölümcül kardiyovasküler hastalık riski orta ve yüksek olan hastalarda karotis intima media (İMİK) ile TyG indeksi arasında anlamlı ilişki mevcuttur. TyG indeksi bu popülasyonda ateroskleroza tek başına açıklamasına da kardiyovasküler riski değerlendirirken glukometabolik bir göstergenin değerlendirmeye dahil edilmesinin ateroskleroza tespit etmede daha faydalı sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: ateroskleroz, kardiyovasküler hastalık, karotis intima media kalınlığı, SCORE, trigliserid glukoz indeksi

ABSTRACT

Background: Cardiovascular diseases are the most common cause of death all over the world. In order to detect cardiovascular risk in the early period, scoring systems have been developed that include basic risk factors such as age, gender, smoking, blood pressure and total cholesterol. There are numerous studies showing that the triglyceride glucose index (TyG index), which is an indicator of the current metabolic status, is associated with the development of cardiovascular disease. This study aims to reveal whether the TyG index measured in middle and high-risk patients in terms of fatal cardiovascular diseases are associated with subclinical atherosclerosis.

Methods: Between December 2022 and May 2023, Patients aged 40 and over who applied to the University of Health Sciences Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Internal Diseases Clinic were evaluated based on Systematic Coronary Risk Estimation (SCORE). Based on the inclusion and exclusion criteria, 100 patients with moderate and high risk according to SCORE were included in the study prospectively, after their consent was obtained. The height, weight, waist circumference, systolic and diastolic blood pressures of the patients were measured. Glucose, insulin, HbA1c, total cholesterol, LDL-C, HDL-C, and triglyceride levels measured after at least 8 hours of fasting were recorded. The triglyceride glucose index (TyG index) was calculated with the formula $\ln [\text{fasting triglyceride (mg/dL)} \times \text{fasting glucose (mg/dL)} / 2]$. Carotid intima-media thickness was measured and the patients were divided into two groups according to this measurement. Those with carotid IMT of 0.9 mm and above were identified as the group with subclinical atherosclerosis, while those with IMT less than 0.9 mm were identified as the group without atherosclerosis.

Results: Subclinical atherosclerosis was detected in 60 of the 100 patients included in the study, while atherosclerosis was not detected in 40 of them. The TyG index was found to be associated with carotid IMT ($r: 0.292, p: 0.003$), and the TyG index was higher in patients with detected atherosclerosis (8.88 ± 0.5) compared to those without ($8.62 \pm 0.53, p: 0.019$). In the included high-risk patients, the TyG index

was calculated to be higher compared to the moderate-risk patients (9.022 ± 0.49 versus 8.66 ± 0.52 , $p: 0.014$). In binary logistic regression analysis, although the TyG index ($\beta = 0.562$, $\exp(B) = 1.754$, 95% CI) = 0.705–4.359, $p: 0.227$) did not have as much impact as age ($\beta = 0.098$, $\exp(B) = 95\%$ CI) 1.011–1.202, $p: 0.027$), and gender ($\beta = 1.004$, $\exp(B) = 2.73$, 95% CI) = 1.077–6.924, $p: 0.034$) on atherosclerosis, when the TyG index was added to the SCORE risk assessment, it was observed that it had a higher ability to detect atherosclerosis (AUC: 721 versus 778).

Conclusion: In the study, a significant relationship was found between carotid IMT and the TyG index in patients with moderate and high risk of fatal cardiovascular disease. TyG index, although not able to explain atherosclerosis alone in this population, we believe that including a glucometabolic marker in the assessment of cardiovascular risk would provide more beneficial results in detecting atherosclerosis.

Keywords: atherosclerosis, cardiovascular disease, carotid intima-media thickness, SCORE, triglyceride glucose index

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) tüm dünyadaki ölümlerin en sık sebebidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2019 yılında 17,9 milyon insan KVH sebebiyle kaybedilmiştir ve bu rakam tüm ölümlerin %32'sini oluşturmaktadır. Bu ölümlerin ise %85'i, kalp krizi ve inme nedeniyle gerçekleşmiştir (1). Türkiye'ye bakıldığında, Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) 2019 yılı değerlendirmesinde en sık ölüm sebebi %38,4 oranla önceki yıllarda olduğu gibi dolaşım sistemi hastalıklarıdır (2).

Küresel veriler kalp damar hastalıklarının uzun bir süre daha ölümlerin en sık nedeni olacağını öngörmektedir. Umut verici taraf ise, kardiyovasküler riskin tespiti ve yönetiminin etkin yapılmasıyla bu hastalıkların büyük ölçüde önlenabilir olmasıdır (3). Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar için (ASKVH) risk belirlenmesi ve tedavi planlanması amacıyla çeşitli kılavuzlar ve skorlama sistemleri geliştirilmiştir (4). Systematic Coronary Risk Estimation (SCORE) da bu risk tahmin sistemlerinden biridir.

Ateroskleroz (AS), KVH'nın hem bir zeminini oluşturur. Arterin intima tabakasında kolesterol ve lipit ürünleri birikerek damar duvarında kalınlaşma ve sertleşme meydana gelir. Bu klinik olarak karşımıza intima media kalınlık artışı ve plak olarak çıkabildiği gibi plakların rüptüre olmasıyla trombotik olaylar şeklinde de çıkabilir. Karotis intima media kalınlığı (İMT) ölçümüyle subklinik ateroskleroz ve KVH öngörülebilir. Karotis İMT, noninvaziv ve tekrarlanabilir ölçümdür, 2010 ACC/AHA Asemptomatik Yetişkinlerde Kardiyovasküler Risk Değerlendirmesi Kılavuzu'nda da KVH riski saptamada kullanımı önerilmiştir (5).

Ateroskleroz ve kardiyovasküler risk faktörlerine bakıldığında sigara, obezite, diyabet, hiperlipidemi gibi değiştirilebilir faktörler dikkat çekmektedir. Bunların yanısıra trigliserid yüksekliğinin de KVH ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (6,7). Trigliserid glukoz indeksi (TyG indeksi) de bu anlamda ortaya çıkmış, açlık glukozu ve açlık trigliseridi ile kolayca hesaplanabilen bir

ölçümdür. İnsülin direnci gibi metabolik bir durumun habercisi olarak ortaya çıkmış olsa da KVVH' larla ilişkili olabileceği de gündemdedir (8–11).

Metabolik bozulmaların kardiyovasküler riski artırdığı aşıkardır. Biz de bu çalışmamızda SCORE' a göre orta ve yüksek riskli asemptomatik hastalarda, metabolik durumun göstergesi olan TyG indeksinin ateroskleroz ile ilişkisini araştırdık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARA BAKIŞ

2.1.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi

Kardiyovasküler hastalıklar, koroner arter hastalığı (KAH), serebrovasküler hastalıklar, periferik arter hastalığı, aort ateroskleroza ve anevrizması gibi alt başlıklarda incelenen bir dizi kalp ve damar sistemi bozukluğudur.

Kardiyovasküler hastalıkların birçoğunun zemininde ateroskleroz yatar. Orta ve büyük arterlerde meydana gelen endotel disfonksiyonu, inflamasyon ve daha birçok nedenle aterosklerotik süreç gelişir. Bu da KVH'ın patogenezi oluşturur.

Dünya çapında ölümlerin en sık nedenini bu hastalık grubu oluşturur. 2019 yılında bulaşıcı olmayan hastalıklara bağlı 17 milyon erken ölümün %38'ine KVH'lar sebep olmuştur (1). Ülkemizde de aynı durum geçerlidir. En sık ölüm nedeni olan dolaşım sistemi kaynaklı ölümlerin %39,7'si iskemik kalp hastalığı sebebiyle, %22,4'ü serebrovasküler hastalıklar sebebiyle gerçekleşmiştir (2).

2.1.2. Kardiyovasküler Risk Değerlendirmesi

Toplam kardiyovasküler risk, kişinin yakın gelecekte aterosklerotik kardiyovasküler olay (ASKVO) yaşama olasılığıdır. Kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi adına, riskli hasta grubunun erken dönemde tanınması bu hastalıklardan kaynaklanan morbidite ve mortalite oranını en alt düzeye indirirken aynı zamanda bunların yol açtığı maliyeti de azaltır. Bu risk taramaları genellikle birinci basamak sağlık kuruluşlarında yapılır. Bunun dışında her hekim tarafından kolaylıkla ele alınabilir algoritmalarıdır. Risk faktörleri daha detaylı ele alınacak olmakla birlikte her yaş grubunu KVH açısından değerlendirmenin bir yararı yoktur. KVH riski düşük genç erişkinlerde periyodik tarama yapılması kardiyovasküler olayların riskini azaltmada çok etkin değildir. Bu nedenle risk skorlama sistemlerinin kullanılması gereken en erken yaş kesin olarak belirlenmemiş olmakla birlikte 40 yaş kabul edilir. Daha erken

yaşlardaki bireyler için yapılan tarama tetkiklerinin masrafları göz önüne alındığında var olan kaynakları riskli bireyler için kullanmak daha akılcı bir yaklaşımdır.

2.1.3. Kardiyovasküler Risk Değerlendirme Sistemleri

Bireylerin risk düzeyini ana hatlarıyla değerlendirmek amacıyla çeşitli risk hesaplama sistemleri geliştirilmiştir. Bu sistemler kanıta dayalıdır ve ortak bir dil oluşturur. En sık kullanılanlar sonlanım noktası ve değişkenleri ile birlikte tablo 1’de gösterilmiştir.



Tablo 1. Kardiyovasküler risk skorlama sistemleri

Sistem	Risk	Değişkenler
Framingham modeli	10 yıllık KVO riski	Cinsiyet, yaş, Total-K, HDL-K, Sistolik kan basıncı, sigara, DM, HT tedavisi
SCORE	10 yıllık KVH ölüm riski	Cinsiyet, yaş, Total-K veya TK/HDL-K, Sistolik kan basıncı, sigara
ASSIGN	10 yıllık KVO riski	Cinsiyet, yaş, Total-K, HDL-K, Sistolik kan basıncı, sigara (sayı), DM, alan bazlı yoksunluk indeksi, aile hikayesi
QRISK2	10 yıllık KVO riski	Cinsiyet, yaş, Total-K/HDL-K, Sistolik kan basıncı, sigara, DM, alan bazlı yoksunluk indeksi, aile hikayesi, BKİ, antihipertansif tedavi, etnik köken, RA, KBH evre 4-5, AF
Reynolds Risk Score	10 yıllık MI, inme, koroner revaskülarizasyon veya kardiyovasküler ölüm	Cinsiyet, yaş, Total-K, HDL-K, Sistolik kan basıncı, hsCRP, sigara, ailede erken MI hikayesi (<60 yaş), DM varsa HbA1c
Globorisk	10 yıllık KVH ölüm riski	Cinsiyet, yaş, Total-K, Sistolik kan basıncı, sigara, DM

AF; Atrial Fbrilasyon, BKİ; Beden Kitle İndeksi, DM; Diabetes Mellitus, HDL-K; HDL Kolesterol, hsCRP; Yüksek hassas CRP, HT: Hipertansiyon, KBH; Kronik Böbrek Hastalığı, KVO:Kardiyovasküler Olay, KVH: Kardiyovasküler hastalık, MI; Miyokard İnfarktüsü, RA;Romatoid Artrit, Total-K; Total Kolesterol

Risk skorlamaları ülkelerin kendi insanlarına ait özellikler dikkate alınarak oluşturulmuştur. Ülkemizde de KVH sebebiyle ölüm riski yüksektir. Bu sebeple Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği ülkemizde Avrupa Kardiyoloji Derneği/ Avrupa Ateroskleroz Derneği (ESC/EAS) Kılavuzu'nda belirtilen SCORE hesaplama modelinin kullanılmasını önermektedir (12).

2.1.4. Risk Faktörleri

2.1.4.1. Geleneksel ve değiştirilemez risk faktörleri:

Kardiyovasküler risk değerlendirmesinde değiştirilemez faktörler; yaş, cinsiyet, ırk (etnik yapı) ve aile öyküsüdür.

Erkek cinsiyet başlı başına risk faktörüdür. Her 10 yıllık yaşamda kardiyovasküler risk ciddi anlamda artar. Yapılan geniş çaplı meta analizler ileri yaş ve erkek cinsiyetin KVH açısından riski artırdığını ortaya koymuştur (13).

Genetik alt yapı, beslenme alışkanlıkları, yaşam tarzı, yerli ve göçmen olma durumu gibi nedenler etnik yapının da KVH risk değerlendirmesinde mutlaka göz önünde bulundurulmasını gerektirir. Engelbert ve arkadaşları tarafından Afrika, Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika'dan alınan 15 kohortun incelendiği, 34.025 yetişkine dair verilerin yer aldığı 2022 yılına ait meta analiz bunu ortaya koymaktadır (14).

Aile öyküsü de değiştirilemez risk faktörlerindedir. Birinci derece akrabalarından erkeklerde 55 yaş öncesi, kadınlarda 65 yaş öncesi kardiyovasküler olay (KVO) varlığı diğer faktörlerinden bağımsız olarak kişide kalp damar hastalığı olasılığını artırır (15,16). Değerlendirme esnasında ailesel yatkınlığın sorgulanması ve tespiti risk durumu sınırda bireylerde önleyici tedavilerin başlanması açısından karar verdirici olmaktadır.

2.1.4.2. Geleneksel ve değiştirilebilir risk faktörleri:

Hipertansiyonun, her türlü kardiyovasküler hadiseye sebep olabileceği kesin olarak bilinmektedir. 30 yaş ve üzeri başlangıçta KVH öyküsü olmayan 1,25 milyon hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, HT hastalarında ömrü boyunca KVH olasılığı %63,3 saptanırken normal kan basıncına sahip hastalarda bu oran %46,1 olarak gözlenmiştir (17). Dena ve arkadaşlarının çalışmasında sistolik kan basıncındaki 10 mm Hg'lik düşüş, majör kardiyovasküler hastalık olasılığını %20, koroner kalp hastalığı (KKH) olasılığını %17, iskemik inmeyi %27, kalp yetmezliğini %28 ve tüm nedenlere bağlı ölüm olasılığını %13 azalttığı görülmüştür (18). Bu da kan basıncı kontrolünün önemi gözler önüne sermektedir.

Sigara, ölüm dahil tüm KVO'lar için risk oluşturur ve mortaliteyi beş yıldan fazla ilerlettiği çalışmalarla kanıtlanmıştır (19). Dumansız tütün (örneğin çığneme tütünü), günümüzde yaygınlaşan yanmadan ısıtılan tütün ürünleri (IQOS), pasif sigara dumanı maruziyeti gibi durumların hepsi buna dahildir. KVH risk nedenlerinde ilk sıralarda yer alsada ileri yaşlarda bile sigarayı bıraktıktan sonra kardiyovasküler riskin azaldığı görülmüştür (19). 15 yıl önce sigarayı bırakanların incelendiği bir çalışmada bu hastaların birçoğunda kalp yetmezliği ve ölüm riskinin hiç sigara kullanmayanlarla benzer hale geldiği saptanmıştır (20). Bu çalışmalar bize sigaranın etkileri geri alınabilir bir risk unsuru olduğunu göstermektedir. Bu bağlamda 2019 ACC/AHA KVH Önlenmesine İlişkin Kılavuz'da sigaranın bırakılması yönündeki önerilere detaylıca yer verilmiştir (21).

Dislipidemi, ateroskleroz (AS) patogeneğinde yer almasıyla daima ASKVH riski ile birlikte ele alınır. Aterosklerozda esas sorumlu düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K)'dür (22). Kardiyovasküler risk hesaplamalarında ise total kolesterol (Total-K) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) kullanılır. Kolesterol yüksekliğinin KVH ve buna bağlı ölümlerle ilişkisi yakın ve uzak geçmişte birçok çalışmada gösterilmiştir (23,24). En yaygın genetik bozukluk olarak değerlendirilen ailesel hiperkolesterolemi de KVH için risk teşkil eder (25). Trigliserid (TG) yüksekliğinin KVO üzerindeki rolü halen tartışmalı olmakla birlikte, riski artırdığına dair çalışmalar vardır (6,7). Ayrıca metabolik sendrom kriterlerinden biri olması da bunu destekler.

Diyabet, KAH eşdeğeri kabul edilir. KVH açısından başlı başına yüksek riski ifade eder. Diyabet ve sebep olduğu komplikasyonların aterosklerotik hastalık riskini 2 ile 3 kat kadar artırdığı bilinmektedir (26,27). Bu hastalarda HT, obezite, hipertrigliseridemi, artmış Total-K/HDL-K oranı gibi aterojenik faktörler de risk yükünü artırır. DM regülasyonuna ek olarak aterojenik risk faktörlerinin de iyileştirilmesi aterosklerotik hadiseleri engellemek adına büyük önem taşır. Bunun yanı sıra hiperglisemi, insülin direnci, hiperinsülinemi varlığının da KVH olasılığını artırdığına dair çalışmalar mevcuttur (28,29).

Obezite dislipidemi zemininde gelişir. Patogenezi ateroskleroz ile benzerdir. KVH, HT, insülin direnci, metabolik sendrom gibi durumlarla yakın ilişkilidir. Haliyle kardiyovasküler mortalite üzerine olumsuz etkileri kaçınılmaz bir gerçektir (30,31).

Metabolik sendrom, obezite, hipertrigliseridemi, düşük HDL-K, yükselmiş kan glukozu ve kan basıncı kriterlerine göre değerlendirilen klinik bir durumdur. Bu tanı kriterlerinin her birinin başlı başına kardiyovasküler risk faktörü olduğu aşikardır ve buna dair çalışmalar da mevcuttur (32). Vücut kitle indeksi ve MS ile DM ve KVH riskinin değerlendirildiği bir çalışmada da MS olan obezlerde normal kilolulara göre DM riskinin 10 kat, KVH riskinin 2 kat arttığı gözlenmiştir (33).

Beslenme düzeninde trans yağlara, tütsülenmiş et ürünlerine, tatlandırıcı içeceklerle fazlaca yer vermek, alkol kullanımı, fiziksel inaktivite, psikososyal ve mental durum da değiştirilebilir geleneksel risk faktörleri arasında sayılabilir.

2.1.4.3. Yeni risk faktörleri:

Geleneksel risk faktörleri dışında KVH risk değerlendirmesinde yeni biyobelirteçler gündeme gelmiştir. Bunlar inflamatuvar, trombotik ve organ spesifik belirteçler olarak ele alınabilir. İnflamatuvar biyobelirteçlerden yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hs-CRP), fibrinojen ve miyeloperoksidazın KVH riskini artırdığı çalışmalarda yer almaktadır (34,35). Homosistein, lipoprotein (a), fosfolipaz A2, doku plazminojen aktivatatörü, small dense LDL kardiyovasküler risk açısından çalışmalara konu olan trombotik belirteçlerdendir (36). Organ spesifik olarak da renal ve kardiyak belirteçler gösterilebilir. Karotis arter doppler ultrasonu, koroner arter kalsiyum skoru, ayak bileği-brakiyel indeks, ekokardiyografi de kardiyovasküler risk değerlendirmesinde klinik olarak kullanılabilir. Bu belirteçler klinik çalışmalarda yer alsa da rutin olarak kullanılması önerilmemektedir.

2.1.4.4. Klinik durumlar ve diğer risk faktörleri:

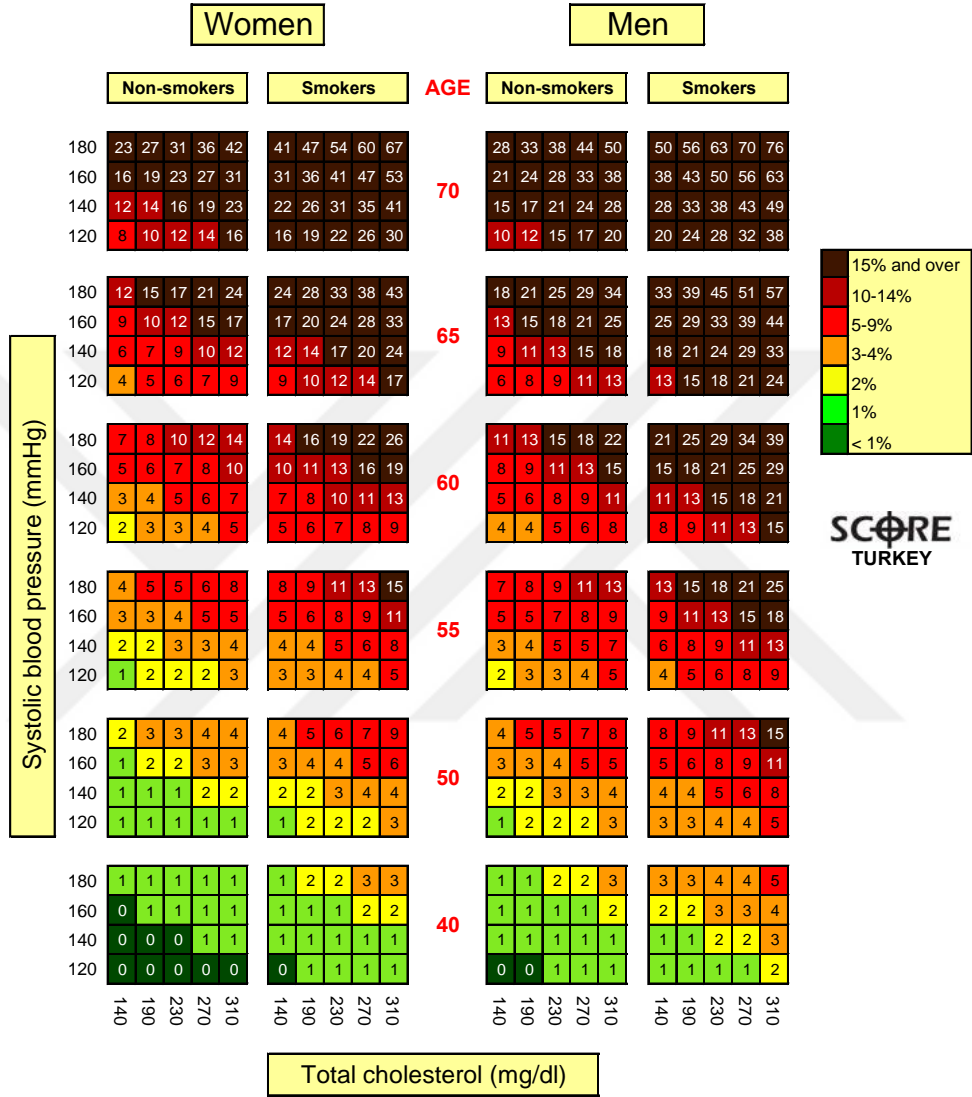
Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklar, HIV enfeksiyonu, D vitamini eksikliği, kemoterapi, radyasyon öyküsü (37) gibi klinik durumlar da kardiyovasküler riski artırdığından hasta değerlendirilirken göz önünde bulundurulur.

2.1.5. SCORE Türkiye

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) ülkemiz için Avrupa Kardiyoloji Derneği/ Avrupa Ateroskleroz Derneği (ESC/EAS) Kılavuzu'nda belirtilen SCORE hesaplama modelinin kullanılmasını önermektedir (12).

Total kardiyovasküler risk hesaplama sistemleri çoğunlukla KVO riskini öngörür. SCORE ise daha önceden bilinen KVH öyküsü olmayan bir kişide 10 yıl içerisinde meydana gelecek ilk ASKVH kaynaklı ölüm riskini (ölümcül KVH da denilebilir) öngörmektedir (Tablo 1). Avantajlarından biri farklı popülasyonlar için kalibre edilebilir olmasıdır. Birçok ülke için kalibre edilmiş versiyonları bulunur. Klinik pratiğimizde Türkiye için kalibre edilmiş versiyonu olan SCORE Türkiye kullanılır (Şekil 1).

Skorlama yapılırken kırk yaş üzeri bireyler için cinsiyet, yaş, sigara durumu, sistolik kan basıncı ve total kolesterol düzeyinin kesiştiği yerdeki sayı, o kişinin on yıl içerisindeki ölümcül KVH riskine karşılık gelir. Bu değer %1 den az ise düşük riskli, %2-4 arası ise orta riskli, %5-9 arası ise yüksek riskli, daha üst değerler ise çok yüksek riskli grup olarak ele alınır. Bunlar dışında bazı klinik durumlar doğrudan risk ile ilişkilendirilmiştir (Tablo 2).



Şekil 1. SCORE Türkiye

Tablo 2. SCORE risk sınıflaması

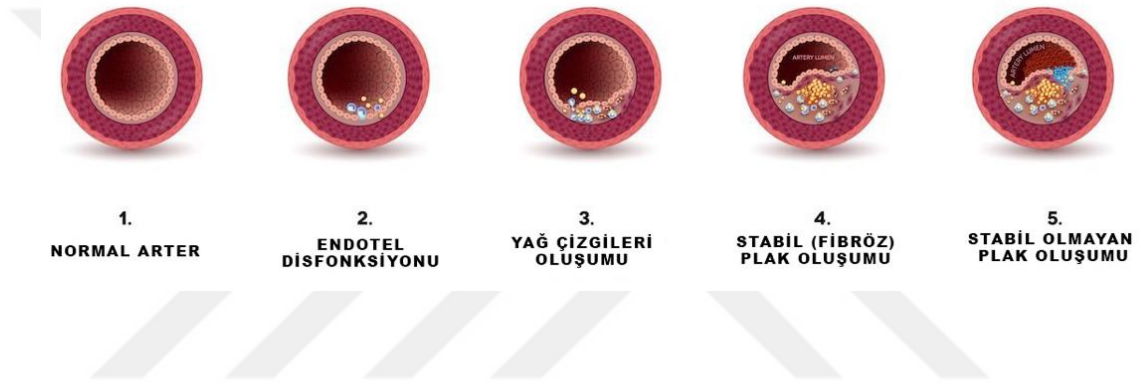
Çok yüksek risk	<ul style="list-style-type: none">• Kayıtlı klinik ASKVH (önceki AKS, stabil angina, koroner revaskülarizasyon işlemleri, inme, TIA ve PAH)• Görüntüleme yöntemleri ile kayıtlı ASKVH (koroner anjiyografi veya BT'de veya karotis US'de plak görüntüsü)• Hedef organ hasarlı (mikroalbüminüri, nöropati veya retinopati) DM veya en az 3 risk faktörünün eşlik etmesi veya >20 yıl süreli Tip1 DM• Ağır KBH (eGFR<30 mL/dak/1.73 m²)• SCORE risk puanı \geq%10• ASKVH'lı AH veya diğer majör risk faktörü ile beraber
Yüksek risk	<ul style="list-style-type: none">• Tek bir risk faktörünün belirgin şekilde yükseldiği durumlar, özellikle Total-K >310 mg/dL veya LDL-K >190 mg/dL veya kan basıncı \geq180/110 mmHg• Diğer majör risk faktörlerinin eşlik etmediği AH• 10 yıldan uzun süren ve beraberinde hedef organ hasarı veya diğer risk faktörleri olmayan DM• SCORE risk puanı %5-9
Orta risk	<ul style="list-style-type: none">• <10 yıl süreli genç ve diğer risk faktörleri olmayan DM (Tip1 DM <35 yaş; Tip2 DM<50 yaş)• SCORE risk puanı 1-4
Düşük risk	<ul style="list-style-type: none">• SCORE risk puanı <%1

AH; Ailesel Hiperkolesterolemi, AKS; Akut Koroner Sendromu, ASKVH; Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık, BT; Bilgisayarlı Tomografi, DM; Diabetes Mellitus, KBH; Kronik Böbrek Hastalığı, KVH; Kardiyovasküler Hastalık, LDL-K; LDL Kolesterol, PAH; Periferik Arter Hastalığı, TIA; Transient İskemik Atak, Total-K; Total Kolesterol, US: Ultrasonografi

2.2. ATEROSKLEROZ

Lipit yüklü makrofajların fagositozu ve damar duvarında birikmesiyle yağlı çizgilenmeler başlar. Bununla birlikte damar duvarında kalınlık artışı başlar. Yağlı çizgilenmeler çocukluk çağında başlar ve yaşla birlikte ilerler. Hemen daima asemptomatiktir. Yıllar içerisinde sinsice birçok damar yatağını etkiler. Yağlı çizgilenmenin genişlemesiyle intima tabasında vasküler düz kas hücreleri birikir. Düz kas hücrelerinden zengin fibröz tabaka, lipit çekirdeğinin etrafını kaplar ve fibröz plaklar oluşur (38). Lezyonun daha da ilerlemesiyle nekrotik ve kalsifiye alanlar

görölmeye başlar. Büyük arterlerin adventisya tabakasında vaso vasorum adı verilen mikro damar ağı vardır. Aterosklerotik plaklar genişledikçe adventisya tabakasından media ve intima tabasına uzanan yeni mikrovasküler ağlar oluşur. Oluşan bu ince duvarlı damar ağları plak içi kanamalara sebep olur. Plak ilerlemesinin hızlanması ve plak instabilitesi açısından risk unsurudur. Bu da stabil olmayan plak anlamına gelir (Şekil 2). Erozyon ve yırtılmalar sonucu plak bütünlüğünün bozulmasıyla aterosklerotik plak bileşenleri ile trombositler arasındaki etkileşim sonucunda aterotromboz tetiklenir (39).



Şekil 2. Aterosklerozun oluşum aşamaları

Endotel arterlerin içini kaplayan tek katlı yassı epitelden oluşur. Kan ile subepitelyal dokular arasındaki arayüzdür. Dolaşım sisteminde tonusu, büyümeyi, homeostazı düzenler. Endotel yüzeyinde nitrik oksit kaybıyla başlayan disfonksiyon aterosklerotik sürecin ilk basamağıdır. Artmış oksidatif stres, kronik inflamasyon, lökosit adezyonu, hiperpermeabilite, vazodilatasyon ve endotel hücre yaşlanması endotel disfonksiyona neden olur. Artan yaş, erkek cinsiyet, ailede KVH öyküsü, sigara, yükselmiş Total-K, düşük HDL-K, HT, artmış serum homosistein düzeyi, DM, obezite, yağdan zengin beslenme endotel disfonksiyonuna neden olur. L-arginin, antioksidanlar, egzersiz, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, akdeniz diyeti, sigarayı bırakma ve dislipideminin kontrolü ile endotel fonksiyonu iyileştirir.

Ateroskleroz patogenezinde endotel disfonksiyonu dışında inflamasyon, immünolojik faktörler, dislipidemi, HT, sigara, DM gibi KVH risk faktörleri bölümünde detaylandırılan olan birçok neden yatar.

Kardiyovasküler riski yüksek hastalarda aterosklerozun varlığının gösterilmesi için birtakım yöntemler geliştirilmiştir. En yaygın kullanılan ve doğruluğu kanıtlanmış görüntüleme yöntemlerinden biri karotis İMK ölçümüdür (40,41).

2.3. KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI

Arter duvarı içten dışa doğru intima, media ve adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşur. En dış tabaka olan adventisya damar bütünlüğü ve dayanıklılığını oluşturur. Media tabakasında düz kas hücreleri bulunur. Bu hücreler elastik doku ile birlikte vazokonstriksiyon ve vazodilatasyona yaparak damar esnekliğini sağlar. İntima tabakası en içte bulunur. Kan ile temas halindedir. Damarsal mediyatörlerin sentez ve salınımıyla homeostazisi ayarlar.

Karotis intima media kalınlığı (İMK) ölçümü invaziv olmayan, kolay ve erişilebilir yöntemdir. 2010 ACC/AHA Asemptomatik Yetişkinlerde Kardiyovasküler Risk Değerlendirmesi Kılavuzu'nda karotis İMK ölçümü sınıf IIa olarak önerilir (42). Epidemiyolojik çalışmalar karotis İMK'nın yılda ortalama 0,03 mm ve daha az oranda ilerlediğini ve ilerleme hızı arttıkça KVH olasılığının arttığını gösterir (43). Her 0,10 mm kalınlık artışının rölatif riski %15 arttığı bilinir. ARIC çalışması karotis İMK'daki her 0,19 mm'lik artışın orta yaş bireylerde ölüm ve kalp krizi riskini %36 artırdığını göstermiştir (44).

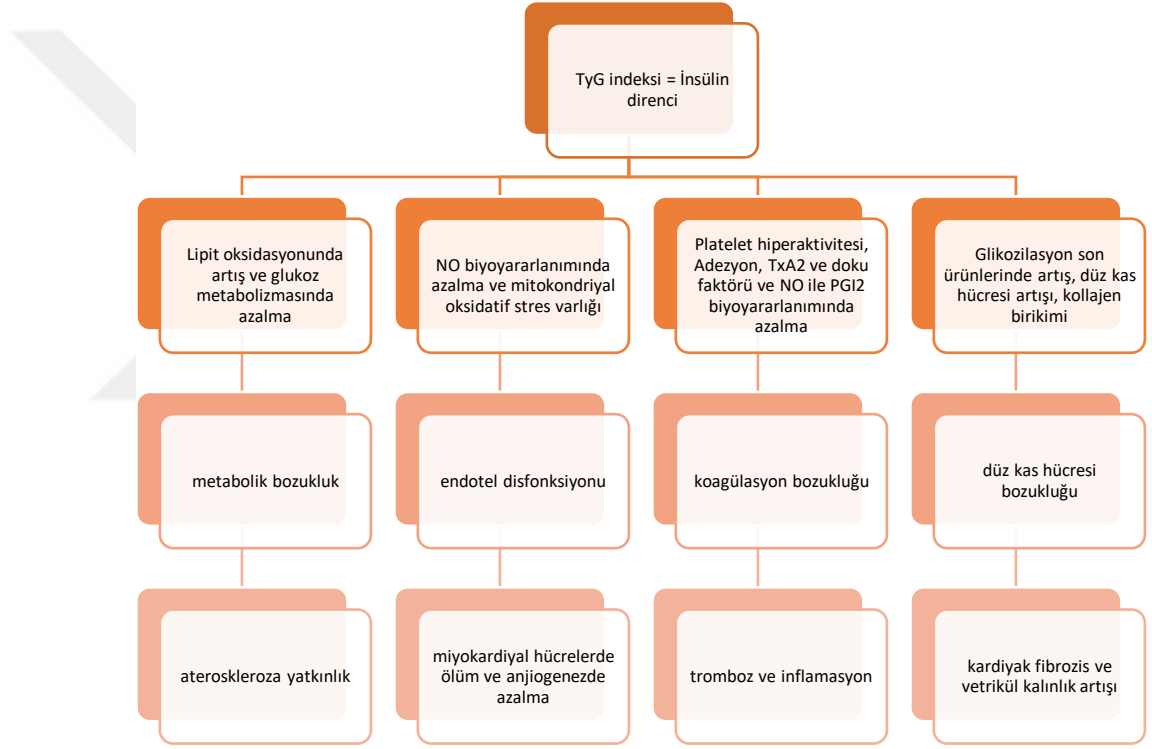
Ölçüm yapılırken lineer dizi transdüserler ile B-modu (parlaklık modu) ultrasonla yüksek çözünürlükte görüntüler elde edilir. Çoğu ölçüm sağ ve sol ana karotid arterin bifurkasyonundan, ve uzak duvarlarından yapılır. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) yönergelerinde 0,9 mm'lik bir değer sınır olarak belirlenmiştir (45).

2.4. TRİGLİSERİD GLUKOZ İNDEKSİ

Trigliserid glukoz (TyG) indeksi, açlık glukozu ve trigliserid düzeyi ile hesaplanır. İnsülin direncini göstermede güvenilirliği saptanmış bir belirteçdir (46). İlk kez 2008 yılında tanımlanmıştır. TyG indeksi hesaplanırken \ln [Açlık trigliserid (mg/dl) \times açlık glukozu (mg/dl) /2] formülü ile kullanılır. İnsülin direncinin saptamada

homeostatik model (HOMA-IR) den daha bir belirteç olduğu gösterilmiştir (47). MS öngörüsünde de HOMA-IR'den daha üstün olduğu kanıtlanmıştır (48).

Trigliserid glukoz indeksi ile KVH arasındaki mekanizma tam bilinmese de indeks kardiyovasküler risk faktörü olan iki parametre ile hesaplanır. Bozulmuş glukoz metabolizması ve hipertrigliseridemi bu ilişkiyi açıklar. Aynı zamanda TyG indeksin yansıttığı insülin direnci DM, HT, obezite gibi rahatsızlıkların temelinde olduğundan bir KVH risk belirteci olarak değerlendirilmektedir (Şekil 3).



Şekil 3. Trigliserid glukoz indeksinin ateroskleroz ilişkisinin insülin direnci üzerinden patogenezi

Hong ve arkadaşları tarafından yapılan 5.593.134 kişinin retropestif incelendiği çalışma, yüksek TyG indeksin artmış aterosklerotik kalp hastalığı riski ile ilişkisini göstermiştir (49). Ding ve arkadaşları, TyG indeksin incelendiği 8 kohort

çalışmasını kapsayan meta-analizi yayınlamıştır. Bu çalışmada da diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak TyG indeksi yüksek kişilerde ASKVH riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (50).

DM'i olan ancak daha önceden bilinen koroner arter stenoz öyküsü (KAS) olmayan 888 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada artmış TyG indeksinin artmış KAS riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır (51). Mao ve arkadaşlarının ST segment yüksekliği olmayan akut koroner sendromlu hastaları ele aldığı bir çalışma yüksek TyG indeksi ile majör kardiyovasküler olay arasında güçlü bir bağlantı saptamıştır (52).

Wenzhen ve arkadaşları da TyG indeksi ile karotis aterosklerozunu karşılaştırmıştır. Bu çalışmada da TyG indeksi ile karotis aterosklerozu arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır. Erkeklerde ve orta yaşlı bireylerde kadın ve yaşlı bireylere göre daha yüksek bir ilişki varken normal tansiyonu olan bireyler ile zayıflar arasında ilişki daha güçlü saptanmıştır (53).

Diyabeti olmayan 40-69 yaş arası, 4285 zayıf yetişkinin 12 yıllık süreç içerisinde DM gelişme durumunun ele alındığı çalışmada, TyG indeksi yükseldikçe bireylerde tip 2 DM gelişme ihtimalinin yüksek olduğu görülmüştür (54). DM'e bağlı komplikasyonların da TyG indeksi ile ilişkisi gösterilmiştir (55). Diyabeti olan hastalarda yapılan bir çalışmada artmış TyG indeksinin retinopati ve nefropati görülme olasılığını artırdığı saptanmıştır (56).

Artan TyG indeksinin non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında fibrozise gidişatı artırdığı gibi, albüminüri ve kronik böbrek hastalığının ciddiyeti ile ilişkisi de saptanmıştır (57,58).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN ŞEKLİ

Bu çalışma gözlemsel kesitsel bir çalışmadır.

3.2. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE ÖZELLİKLERİ

Çalışma 1 Aralık 2022-22 Mayıs 2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran çalışma kriterlerine uyan hastaları kapsamaktadır. Çalışmanın yürütülmesi için onay, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi etik kurulundan 28/11/2022 tarihli E-48670771-514.99 sayılı 331 protokol numaralı karar ile alınmıştır (EK-1).

3.3. ARAŞTIRMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran, dahil edilme ve dışlama kriterlerine uyan, çalışma hakkında bilgilendirilen, çalışmaya katılmayı kabul ederek aydınlatılmış onam formunu imzalayan hastalar katılmıştır. SCORE' a göre orta riskli ve yüksek riskli olmak üzere toplamda 100 hasta dahil edilmiştir.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- 40 yaş ve üzeri
- SCORE Türkiye risk skorlamasına göre orta ve yüksek riskli (%1 - %9 arası) hastalar
- Onam veren hastalar

Araştırmadan dışlanma kriterleri:

- 40 yaş altı
- Kardiyovasküler hastalık öyküsü
- Aşikâr diabetes mellitus
- Antidiyabetik ilaç kullanıyor olmak
- Lipit düşürücü ilaç kullanıyor olmak
- Kronik böbrek hastalığı
- Kronik karaciğer hastalığı

- Malignite öyküsü
- Gebelik ve laktasyon
- Travma ve ciddi kanama

3.4. DEMOGRAFİK VERİLEN ELDE EDİLMESİ

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, kilogram cinsinden vücut ağırlıkları, santimetre cinsinden boyları, santimetre cinsinden bel çevreleri, alkol/sigara kullanımları kaydedildi. Bel çevresi umblikus hizasından, yanlarda subkostal bölgeden, ayaktayken ve kollar yana açıkken ölçüldü. Beden kitle indeksi ağırlık/boyun karesi ile hesaplandı.

3.5. BİYOKİMYASAL İNCELEME

Katılımcıların biyokimya sonuçları en az 8 saatlik gece açlığından sonra sabah alınan kan örneklerine aitti. Açlık kan glukozu, insülin, HbA1c, total kolesterol (total-K), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K), trigliserid (TG) düzeyleri kaydedildi.

Trigliserid glukoz indexi (TyG indesi) \ln [Açlık trigliseridi (mg/dL) x Açlık glukozu (mg/dL) /2] formülü ile hesaplandı. HOMA-IR [Açlık glukozu (mg/dL) x Açlık insülini (mU/L)]/ 405 formülü ile hesaplandı.

3.6. SCORE RİSK YÜZDESİ

SCORE sisteminde bir kişinin önümüzdeki on yıl içerisinde aterosklerotik KVVH' ye bağlı ölüm riskini hesaplamak için tabloda yaş, cinsiyet ve sigara kullanımının kesiştiği alan belirlenir . Bu alanda kişinin kan basıncı ve total kolesterol değerinin de kesiştiği en yakın kare saptanır. Kare içerisindeki sayı o kişinin on yıllık kardiyovasküler ölüm riskinin yüzdesini göstermektedir. Bu değer %1'den düşükse düşük riskli, %1-2-3-4 ise orta riskli, %5-6-7-8-9 ise yüksek riskli, %10 ve üzeri ise çok yüksek riskli kabul edilir.

Bazı klinik tablolarda SCORE risk çizelgesine gerek olmadan risk düzeyi belirlenmiştir. Komplikasyonsuz DM, şiddetli HT ($\geq 180/110$ mmHg), hiperkolesterolemi (total kolesterol >310 mg/dl), ailesel dislipidemi, KBH (Orta) (GFH <60 ml/dk $1.73m^2$) varlığında hastalar doğrudan yüksek riskli kabul edilir. Geçirilmiş KVVH (Mİ, AKS, koroner arter by-pass cerrahisi, serebrovasküler olay,

geçici iskemik atak, revaskülarizasyon işlemleri, periferik arteriyel hastalık, abdominal aort anevrizması, karotis arter darlığı), komplikasyonlu DM, şiddetli KBH (GFH <30ml/dk1.73m²) varlığında ise doğrudan çok yüksek riskli kabul edilir.

3.7. KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞININ ÖLÇÜMÜ

Karotis intima media kalınlığı Samsung marka s85 model ileri düzey ultrasonografi cihazı ile ölçülmüştür. Tüm ölçümler lineer transducer ile yüksek çözünürlüklü B modu görüntülerde alındı. Hasta sırtüstü pozisyonda ve başı 45° rotasyondaiken prob karotis artere paralel yerleştirildi. Sağ ve sol karotis arterlerin bifurkasyon ayrımının 1 cm proksimalinden intima media arası kalınlık ölçüldü. 3'er ölçümün ortalaması kaydedildi. Kılavuzlarda yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak artmış karotis İMK için sınır değer 0,9 mm kabul edilir. Biz de çalışmamızda subklinik karotis ateroskleroza için bu sınır değeri kullandık.

3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 28.0 programıyla yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılıma sahip sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılıma sahip olmayanlar için medyan ve çeyrekler arası aralıklar kullanıldı. Kategorik değişkenler mutlak sayılar ve yüzdeler olarak gösterilmiştir. Sürekli değişkenler, dağılımlarına göre bağımsız iki örnek t-testi (eşleştirilmemiş) veya Mann-Whitney U testleri kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. Korelasyon analizinde değişkenlerin parametrik olup olmamasına göre Pearson veya Spearman testleri kullanıldı. P-değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi. Çok değişkenli bir lineer regresyon modeli kullanılarak farklı prediktörlerin ateroskleroza bağımsız etkileri incelendi. Verilerin sonlanım noktasına ulaşım açısından prediktif değerleri için ROC analizi yapılmıştır.

Çalışmamızda herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza SCORE' göre orta ve yüksek risk grubundan olmak üzere 100 hasta dahil edildi. Bu hastalara karotis doppler usg yapıldığında 40 hastada subklinik ateroskleroz saptanırken, 60 hastada ateroskleroz saptanmadı. Ateroskerozu olan hastaların 19'u kadın, 21'i erkek ve grubun yaş ortalaması 55,9' idi. Ateroskerozu olmayan grupta ise 44 kadın, 16 erkek mevcut olup yaş ortalaması 50,5'ti. Yaş ve cinsiyet bakımından her iki grup arasında belirgin farklılık saptandı. Diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden sigara öyküsü ve sistolik kan basıncı düzeylerine bakıldığında ateroskerozu olan ve olmayan grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Her iki grup arasında ateroskerozu olanlarda ölümcül kardiyovasküler hastalık riskini gösteren SCORE yüzdesi ateroskerozu olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksekti. Antropometrik ölçümlerden boy, kilo, BKİ ve bel çevresi her iki grupta benzer saptandı (Tablo 3).

Tablo 3. Ateroskerozu olan ve olmayan grupların KVH risk faktörleri ve antropometrik ölçümlerinin kıyaslanması

	Ateroskleroz saptanan n:40 (ort±ss)	Ateroskleroz saptanmayan n:60 (ort±ss)	p değeri
Yaş (yıl)	55,90±7,23	50,50±6,69	<0,001*
Kadın, n(%)	19 (%47,5)	44 (%73,3)	0,009**
Erkek, n(%)	21 (%52,5)	16 (%26,7)	
Sigara öyküsü (var/yok)	18/22	24/36	0,770**
SKB (mmHg)	135,20±13,03	135,32±13,74	0,966*
Boy (cm)	165,03±8,83	163,33±9,77	0,381*
Kilo (kg)	81,65±17,24	80,17±13,22	0,646*
BKİ (kg/m ²)	29,92±5,88	30,18±5,13	0,820*
Bel çevresi (cm)	98,33±13,05	95,18±11,69	0,212*
Ölümcül KVH riski (%)	3,73±2,28	1,98±1,65	<0,001*

*Independent Samples Test kullanılmıştır. **Chi-square ile hesaplanmıştır. Kısaltmalar: BKİ: Beden kitle indeksi, KVH: kardiyovasküler hastalık, SKB: Sistolik kan basıncı

Rutin pratikte kullanılan glisemik parametreler ve lipit parametreleri gruplar arasında incelendi. Glisemik parametrelerden glukoz ve insülin her iki grupta benzer saptanırken HbA1c ortalamaları ateroskerozu olan grupta, ateroskerozu olmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Lipit parametrelerinden Total-K ve LDL-K düzeyleri arasında fark saptanmadı ancak HDL-K (p:0,045) ve TG (p:0,037) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü. HOMA-IR ateroskerozu olan ve olmayan gruplarda benzerdi. TyG indeks ortalaması ateroskerozu olan grupta $8,88\pm 0,5$ iken ateroskerozu olmayan grupta $8,62\pm 0,53$ hesaplandı. Bu fark gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,019) (Tablo 4).

Tablo 4. Ateroskleroz olan ve olmayan grupta biyokimyasal parametrelerin kıyaslanması

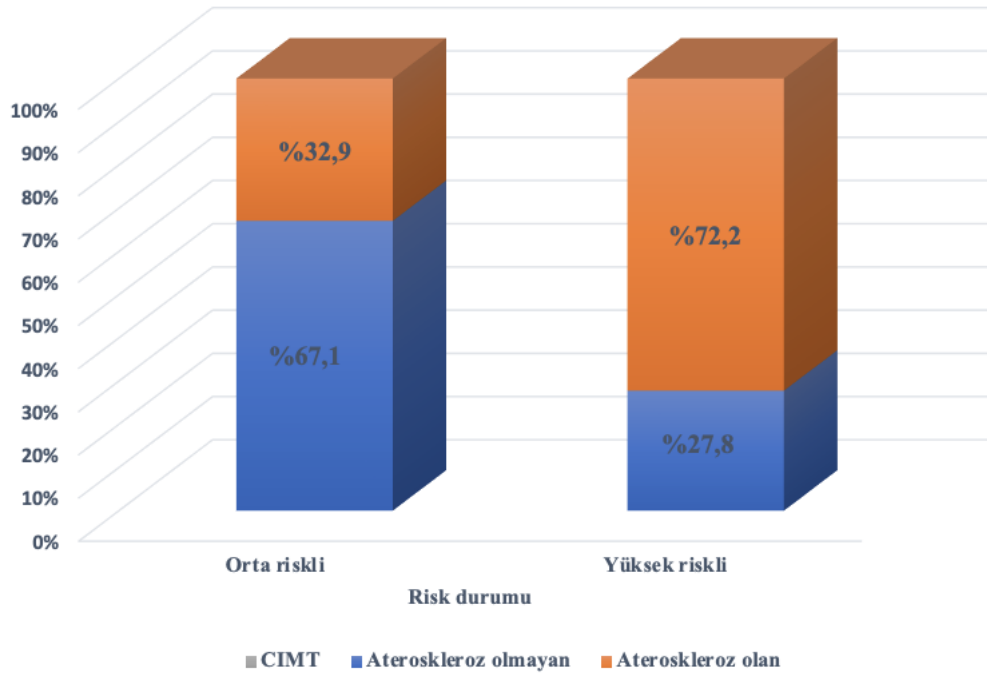
	Ateroskleroz saptanan n:40 (ort±ss)	Ateroskleroz saptanmayan n:60 (ort±ss)	p değeri
Glukoz (mg/dL)	99,10±12,04	95,52±10,99	0,127*
İnsülin (mU/L)	13,55±7,70	11,93±6,33	0,245*
HOMA-IR	3,36±2,04	2,83±1,55	0,147*
HbA1c (%)	5,75±0,36	5,61±0,31	0,049*
Total-K (mg/dL)	205,83±33,74	209,43±37,52	0,625*
LDL-K (mg/dL)	125,40±30,60	127,38±32,79	0,762*
HDL-K (mg/dL)	47,85±10,35	52,83±14,16	0,045*
TG (mg/dL)	162,03±74,53	132,48±63,87	0,037*
TyG indeksi	8,88±0,50	8,62±0,53	0,019*
*Independent Samples Test kullanılmıştır. Kısaltmalar: HbA1c:glikozile hemoglobin, HDL-K: yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, HOMA-IR:homeostazis modele göre insülin direnci, LDL-K: düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, Total-K:total kolesterol, TG: trigliserid, TyG indeksi: trigliserid glukoz indeksi			

Hastalar aynı zamanda SCORE' a göre orta riskli ve yüksek riskli olmak üzere iki gruba ayrılarak da değerlendirildi. Riskli gruplar arasında yaş (p<0,001), TG

(p:0,022), TyG indeksi (p:0,014) ve karotis İMK (p<0,003) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Tablo 5).

Tablo 5. Risk grupları arasında bazı parametrelerin karşılaştırılması

	Orta riskli n:82 (ort±ss)	Yüksek riskli n:18 (ort±ss)	p değeri
Yaş (yıl)	50,38±5,71	63,06±4,64	<0,001*
Kadın, n(%)	55 (%67,1)	8 (%44,4)	0,072**
Erkek, n(%)	27 (%32,9)	10 (%55,6)	
Sigara öyküsü (var/yok)	51/31	7/11	0,700**
Sistolik kan basıncı (mmHg)	135,17±13,18	135,72±14,72	0,836*
Boy (cm)	164,06±9,47	163,78±9,30	0,993*
Kilo (kg)	81,35±15,28	78,06±13,04	0,429*
Beden kitle indeksi (kg/m²)	30,31±5,74	29,01±3,51	0,521*
Bel çevresi (cm)	96,50±13,09	96,17±7,92	0,757*
Glukoz (mg/dL)	96,27±11,05	100,06±13,24	0,266*
İnsülin (mU/L)	12,46±6,91	13,21±7,15	0,777*
HOMA-IR	2,99±1,76	3,31±1,86	0,495*
HbA1c (%)	5,66±0,34	5,71±0,35	0,659*
Total-K (mg/dL)	206,33±36,48	215,56±33,19	0,247*
LDL-K (mg/dL)	126,43±32,52	127,33±29,11	0,911*
HDL-K (mg/dL)	52,11±12,82	45,06±12,26	0,066*
TG (mg/dL)	135,38±62,14	184,94±86,29	0,022*
TyG indeksi	8,66±0,52	9,022±0,49	0,014*
Karotis İMK (mm)	0,79±0,19	0,96±0,22	<0,003*
Ateroskleroza olan n (%)	27 (%32,9)	13 (%72,2)	0,002**
olmayan n (%)	55 (%67,1)	5 (%27,8)	
*Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. **Chi-square testi kullanılmıştır. Kısaltmalar: HbA1c:glikozile hemoglobin, HDL-K: yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, HOMA- IR:homeostazis modele göre insülin direnci, karotis İMK: karotis intima media kalınlığı, LDL-K: düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, Total-K:total kolesterol, TG: trigliserid, TyG indeksi: trigliserid glukoz indeksi			



Şekil 4. Risk kategorisine göre ateroskleroz varlığı

Orta riskli hastaların %32,9unda ateroskleroz saptanırken, yüksek riskli hastaların %72,2 sinde ateroskleroz saptandı (Şekil 4).

Bu gruplar arasında karotis intima media kalınlığının diğer parametrelerle ilişkisi incelendi. Tüm hastalar ele alındığında karotis İMK' ın yaşla arasında orta düzeyde anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı. Cinsiyet, HOMA-IR, HbA1c ve TyG indeksi ile karotis İMK arasında da anlamlı korelasyon saptandı ancak bu korelasyonun zayıf bir korelasyon olduğu görüldü. Orta riskli hasta grubunda karotis İMK ile yaş, TyG indeksi, HOMA-IR ve HbA1c arasında ilişki saptandı. Yüksek riskli grupta karotis İMK ile diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı($p>0,05$). Bu korelasyonlara tablo 6' da yer verilmiştir. AKŞ, TG ve insülin ile korelasyonu bu parametrelerin HOMA-IR ve TyG indeksi içinde hesaplanması sebebiyle korelasyona dahil edilmedi.

Tablo 6. Karotis İMK' nin parametrelerle ilişkisi

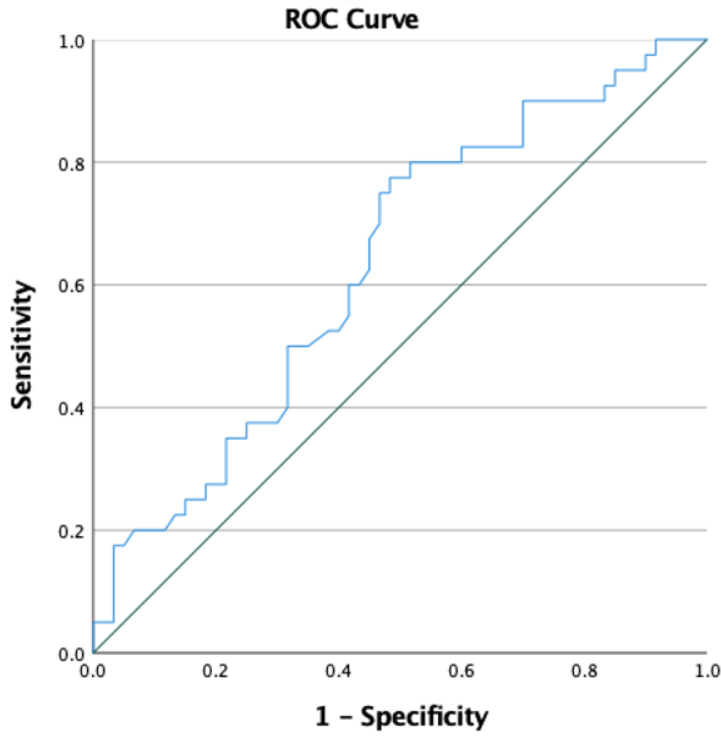
	Tüm hastalar n:100		Orta riskli n:82		Yüksek riskli n:18	
	r	p	r	p	r	p
Yaş	0,416**	<0,001	0,322**	0,003	0,206	0,412
Cinsiyet	0,208*	0,038	0,132	0,236	0,151	0,549
Sigara	-0,107	0,288	-0,070	0,533	-0,011	0,965
SKB	-0,034	0,738	0,041	0,716	-0,308	0,214
BKİ	0,026	0,797	0,109	0,330	-0,371	0,129
Bel çevresi	0,107	0,289	0,171	0,126	-0,363	0,138
Total-K	-0,093	0,355	-0,154	0,166	-0,202	0,422
LDL-K	-0,105	0,297	-0,138	0,218	0,025	0,922
HDL-K	-0,173	0,085	-0,138	0,216	0,032	0,899
TyG indeksi	0,292**	0,003	0,276*	0,012	0,088	0,729
HOMA-IR	0,239*	0,017	0,252*	0,022	0,003	0,990
HbA1c	0,296**	0,003	0,342**	0,002	0,137	0,589

**Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır.

*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır.

Kısaltmalar: BKİ: beden kitle indeksi, HbA1c: glikozile hemoglobin, HDL-K: yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, HOMA-IR: homostazis modele göre insülin direnci, LDL-K: düşük lipoprotein ağırlıklı kolesterol, SKB:sistolik kan basıncı, Total-K: total kolesterol, TyG indeksi :trigliserid glukoz indeksi

TyG indeksinin tüm katılımcılarda ateroskleroz ile ilişkili olduğu görüldü. Bu anlamlı ilişkiye istinaden ROC analizi yapıldı. ROC analizinde (EAA 0,633, %95 CI:0,522-0,743, p:0,025) TyG indeksinin 8,6315 üzerindeki değerlerde ateroskleroz tanısı için %77,5 duyarlılık ve %51,7 özgüllüğü olduğu saptandı (Şekil 5).



Şekil 5. TyG indeks ile ateroskleroz ilişkisi ROC analizi

TyG indeksin diğer parametrelerle korelasyonu değerlendirildiğinde yaş, BKİ, bel çevresi, karotis İMK, HOMA-IR ve HbA1c ile korelasyonu saptandı (Tablo 7) .

Tablo 7. TyG indeksinin diğer parametrelerle ilişkisi

		Yaş	SKB	BKİ	Bel çevresi	LDL	HDL	KİMK	HOMA-IR	HbA1c
TyG indeks	r	0,225*	0,070	0,234*	0,244*	0,070	-0,614**	0,272**	0,510**	0,347**
	p	0,020	0,510	0,020	0,010	0,490	<0,001	0,010	<0,001	<0,001

**Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır.
*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır.
Kısaltmalar: BKİ: beden kitle indeksi, HbA1c: glikozile hemoglobin, HDL-K: yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, HOMA-IR: homostazis modele göre insülin direnci, KİMK:karotis intima media kalınlığı, LDL-K: düşük lipoprotein ağırlıklı kolesterol, SKB:sistolik kan basıncı, TyG indeksi :trigliserid glukoz indeksi

Çalışmamızda ateroskleroz ile ilişkisini saptadığımız yaş, cinsiyet, TyG indeksi ve de SCORE' a göre belirlenmiş KVH risk durumu tüm hastalar arasında lojistik regresyon analizi ile incelendi. Yaş (p:0,027) ve erkek cinsiyetin (p:0,034) diğer faktörlerden bağımsız olarak ateroskleroz üzerine pozitif yönlü ve anlamlı düzeyde etkili olduğu saptandı (Tablo 8). Tek başına değerlendirildiğinde ateroskleroz ile anlamlı korelasyonu olan TyG indeksin, diğer parametrelerle bir arada değerlendirildiğinde yaş ve cinsiyet kadar etkili olmadığı görüldü.

Tablo 8. Ateroskleroz ile ilişkili parametrelerin regresyon analizi

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	Yaş	0,098	0,044	4,919	1	0,027	1,102	1,011	1,202
	Cinsiyet	1,004	0,475	4,476	1	0,034	2,730	1,077	6,924
	Risk durumu	0,216	0,778	0,077	1	0,781	1,241	0,270	5,699
	TyG indeksi	0,562	0,465	1,462	1	0,227	1,754	0,705	4,359
	Constant	-10,322	4,789	4,646	1	0,031	0		

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.
Kısaltmalar: TyG indeksi:trigliserid glukoz indeksi

Orta ve yüksek riskli hastalarda yaş, cinsiyet ve TyG indeksin ateroskleroza etkisi değerlendirildiğinde yalnızca orta riskli hastalarda diğer faktörlerden bağımsız olarak yaşın ateroskleroz üzerine daha etkili olduğu görüldü (p:0,020). Sonuçlar tablo 9' de görülmektedir.

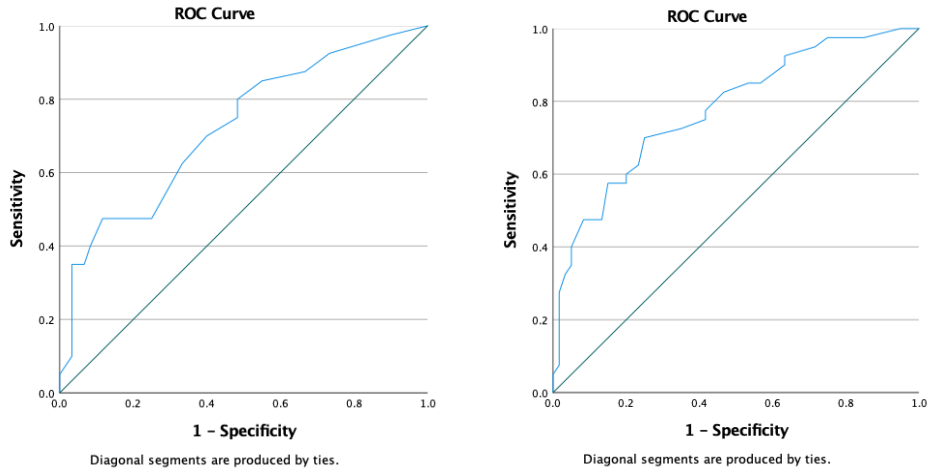
Tablo 9. Farklı risk gruplarında ateroskleroz üzerine etkili parametrelerin regresyon analizi

Risk durumu		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)		
								Lower	Upper	
Orta riskli	Step 1 ^a	Yaş	0,110	0,050	5,710	1,00	0,020	1,120	1,020	1,230
		Cinsiyet	0,750	0,530	1,990	1,00	0,160	2,120	0,750	6,010
		TyG indeks	0,480	0,570	0,710	1,00	0,400	1,620	0,530	4,960
		Constant	-10,87	5,450	3,970	1,00	0,050	0,00		
Yüksek riskli	Step 1 ^a	Yaş	0,020	0,160	0,010	1,00	0,920	1,020	0,750	1,380
		Cinsiyet	2,330	1,450	2,580	1,00	0,110	10,310	0,600	177,820
		TyG indeks	0,820	1,700	0,230	1,00	0,630	2,270	0,080	63,330
		Constant	-6,680	19,470	0,120	1,00	0,730	0,00		

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.
Kısaltmalar: TyG indeksi:trigliserid glukoz indeksi

Hastalardaki ateroskleroz riski, risk faktörleri var/yok şeklinde ikili kategorize edilerek de değerlendirildi. Erkek cinsiyet, yaş için erkeklerde 55 yaş ve üzeri, kadınlarda 65 yaş ve üzeri, sistolik kan basıncı>140 mmHg, sigara varlığı ve total kolesterol>200 mg/dL risk faktörü kabul edilerek ROC analizi yapıldı. Tüm bu risk faktörleri ile ateroskleroz tahmin etme gücü (EAA:721) ile yanına TyG indeksi eklendiğindeki tahmin etme gücüne (EAA:778) bakıldı. TyG indeksi eklendiğinde, aterosklerozu tahmin etme gücünün daha yüksek olduğu görüldü (Şekil 6).

Şekil 6. TyG eklenmeden önce ve eklendiğinde ROC analizi



Tablo 10. TyG eklenmeden önce ve eklendiğinde eğrinin altında kalan alan

Area Under the Curve				
Test Result Variable(s): Predicted probability				
Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0,721	0,052	<0,001	0,619	0,824
0,778	0,047	<0,001	0,685	0,871

5. TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklar, tüm dünyada ve ülkemizde en sık ölüm nedenidir. Kardiyovasküler riskin erken tespiti ve yönetimi bu hastalıklar dolayısıyla ortaya çıkan morbidite ve mortaliteyi azaltmak adına önemlidir. Risk skorlamaları haricinde potansiyel belirteç arayışları devam etmektedir. Çalışmamızda trigliserid glukoz indeksinin kardiyovasküler risk belirteci olarak kullanılabilirliğini gerçek yaşam verileriyle ele aldık. 2010 ACC/AHA Asemptomatik Yetişkinlerde Kardiyovasküler Risk Değerlendirmesi Kılavuzu'nda sınıfIIa düzeyinde önerilen bir ölçüm olan karotis İMK ile TyG indeksi arasındaki ilişkiyi ve bunu SCORE' a göre risk grupları üzerindeki yansımalarını araştırdık. Çalışmamızın sonucuna göre, TyG indeksi karotis İMK ile ilişkiliydi. Subklinik ateroskleroz saptanan hastalarda TyG indeksi daha yüksek olsa da regresyon analizi sonuçlarına göre, TyG indeksinin subklinik ateroskleroz için bağımsız bir risk belirteci olduğunu söyleyemiyoruz. Ancak SCORE sistemindeki parametrelerden erkek cinsiyet, kadınlarda 65 yaş üzeri, erkeklerde 55 yaş üzeri, sigara kullanımı, hipertansiyon ve hiperkolesteroleminin yanına TyG indeksini de ekleyip ROC analizi yaptığımızda, ateroskleroza tahmin etme gücünü daha yüksek bulduk (EAA:721'e karşı 778). Bu sonuçla, glukometabolik durumun diğer risk faktörlerine dahil edildiğinde ateroskleroza daha iyi öngördüğünü saptadık. Literatür taramalarımıza göre öngörülen kardiyovasküler hastalık riskine göre, TyG indeksi ve subklinik ateroskleroz ilişkisini inceleyen bir çalışma henüz yapılmamıştır.

TyG indeksi formülü gereği hem glukoz hem de TG değerleriyle orantılı olarak artar. Bozulmuş glukoz metabolizmasının ateroskleroz üzerine etkisi, TyG indeksi ile ateroskleroz ilişkisini açıklayabilir. Anormal glukoz metabolizmasının normal endotel fonksiyonunu bozarak aterosklerotik plak oluşumunu hızlandırdığı, plak yırtılmasına hatta tromboza katkıda bulunduğu bilinmektedir. Poznyak ve arkadaşları bu durumu, ileri glikasyon son ürünlerinin birikimi, oksidatif stres, protein kinaz C aktivasyonu, kronik inflamasyon, dolaşımda kodlanamayan RNA'ların rolü ve epigenetik modifikasyonla ilişkili olabilecek birçok mekanizma ile açıklamışlardır (59). Bunlara ek olarak kardiyak otonom nöropati, mikroanjyopati ve diyabetik kardiyomiyopati de

DM hastalarındaki kardiyovasküler hastalık patogenezi oluşturur. Literatürde DM ile KVH riski oldukça geniş ele alınmıştır (60–62). SCORE değerlendirmesinde de DM' in süresi, ölümcül kardiyovasküler risk değerlendirmesinde belirleyici olmaktadır. Ancak henüz diyabetin aşikâr olmadığı hiperglisemik evrelerde de ateroskleroz riski artmıştır (63). Arman ve arkadaşları prediyabette, Brohall ve arkadaşları ise bozulmuş glukoz toleransı varlığında ateroskleroz riskini normoglisemik bireylerden daha yüksek tespit etmiştir (64,65). Bu yaklaşımla, diyabetten bağımsız olarak kardiyovasküler risk değerlendirmesinde kan glukoz düzeyleri ve bununla ilgili ölçümlerin kullanımının önemli olabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızda glisemik parametrelerden HbA1c ve TyG indeksinin, karotis İMK ile korelasyonu, glukoz metabolizma bozukluğunun KVH riskini artırdığı düşüncesini desteklemektedir.

Çin'de koroner arter hastalığı olan 10.535 hastanın dahil edildiği bir metaanalizde TyG indeks ile karotis plak varlığı arasında ilişki saptanmış, diyabet varlığında TyG indeksi ile karotis plak varlığı arasındaki ilişkinin daha güçlü görülmüştür (66). Trigliserid glukoz indeksi ile aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ilişkisini saptamak için bilinen ASKVH öyküsü olmayan 5.731.298 hastanın dahil edildiği bir başka metaanalizde yüksek TyG indeksi, artmış ASKVH ile ilişkili saptanmıştır. Subgrup incelemelerinde, bu ilişkinin yaş, cinsiyet ve diyabet varlığından etkilenmediği saptanmıştır (67).

TyG indeksinin ateroskleroz ile ilişkisi, formülde yer alan TG yüksekliği ile de ilişkilendirilebilir. Yüksek TG düzeylerinin KVH ile ilişkisi epidemiyolojik ve genetik çalışmalarla gösterilmiştir (68–70). Esasında izole hipertrigliserideminin, KVH üzerine etkisini değerlendirmek zordur. Uzun yıllar boyunca HDL-K ve LDL-K' nın gölgesinde kalmıştır. Hipertrigliseridemi, genellikle HDL-K' da azalmaya, küçük yoğun LDL-K seviyelerinde artışa neden olur. Serbest yağ asitlerinin salınımı, proinflamatuvar sitokinlerin üretimi, fibrinojen, pıhtılaşma faktörleri ve fibrinolizin bozulması gibi mekanizmalarla da aterosklerozu uyarır (71). Labreuche ve arkadaşlarının, TG düzeyleri ile inme riski arasındaki ilişkiyi araştıran 31 çalışma ve TG düzeyleri ile karotis İMK arasındaki ilişkiyi araştıran 38 çalışmayı ele aldıkları sistematik inceleme, bu pozitif ilişkiyi ortaya koymuştur (72). Biz de aterosklerozu

olan grupta TG düzeylerini anlamlı olarak yüksek, HDL-K düzeylerini düşük saptadık. Bu gruplar arasında, aterosklerozun patogeneğinde majör komponent olduğu bilinen LDL-K düzeylerinde anlamlı farklılık olmaması ise dikkat çekiciydi. Hastaları SCORE' a göre orta riskli ve yüksek riskli olarak ayrı ayrı değerlendirdiğimizde ise total-K düzeylerini benzer bulurken yüksek risk grubundaki hastalarda TG düzeylerini daha yüksek saptadık. Bu da lipit parametrelerinin KVH riski üzerindeki etkilerini incelerken karşılaştığımız dikkat çeken bir diğer sonuçtur.

Çalışmamızı yaparken lipit düşürücü ilaç kullanan ve diyabetik olan hastaları çalışmamızın dışında tutmamıza rağmen TyG indeksi aterosklerozu olan hastalarda daha yüksekti. Wu ve arkadaşları tarafından genel popülasyonda yapılan çalışmada TyG indeksin karotis plak insidansı ile pozitif ilişkili olduğu saptanmış ve antidiyabetik, antihipertansif, lipit düşürücü ilaç kullanan hastalar çalışmadan çıkarıldıktan sonra da bu ilişkinin devam ettiği görülmüştür.

Çalışmamızda TyG indeksin diğer parametrelerle ilişkisine bakıldığında en anlamlı ilişki HOMA-IR ile görülmüştür. Bu beklediğimiz bir sonuçtur. Her ikisi de insülin direncinin güvenilir belirteçlerindedir. Çalışmamızda karotis İMK da yine her iki parametreyle korele bulunmuştur. Literatürdeki birçok çalışma, TyG indeksinin KVH riski ile ilişkisinin, insülin direnci üzerinden geliştiğini savunmuştur. Bunlardan biri de Xu ve arkadaşlarının, TyG indeksinin en yüksek çeyreğinde, kalp yetmezliği gelişme riskini daha yüksek bulduğu çalışmadır (73). Xu ve arkadaşları, insülin direncinin endotel disfonksiyonuyla başlayan etkilerinin sonucunda kalp yetmezliği geliştiğini öne sürmüşlerdir. İnsülin direnci, glikozile edilmiş ürünlerin ve serbest radikallerin üretimini arttırarak nitrik oksit (NO) metabolizması üzerinden aterosklerozu tetikler. NO eksikliği de birçok yoldan endotel disfonksiyona neden olur (74,75). Mitokondriyal elektron taşıma zincirinin aktive olması ve reaktif oksidatif stresin (ROS) aşırı üretimi de endotel hasarı indükler. Bu olaylar düz kas hücresi proliferasyonuna, kollajenin çapraz bağlanmasına ve kollajen birikimine neden olan aşırı glikozilasyona ortam yaratır. Bunlar sonucunda diyastolik sol ventrikül sertliğine, kardiyak fibrozise ve nihayetinde kalp yetmezliğine zemin oluşur (76,77).

Çalışmamızda TyG indeksi tek başına aterosklerozu açıklamasa da SCORE ' un yanında risk değerlendirmesine dahil edildiğinde aterosklerozu tespit etme gücünü

artırmıştır. Sánchez-Íñigo ve arkadaşlarının çalışmasında da yüksek TyG indeksi, artan KVH riski ile ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızdan farklı olarak, TyG indeksini Framingham risk skorlamasının yanına dahil ettiklerinde (EAA 708'e karşı 719) ateroskerozu tahmin etme gücünü daha yüksek saptamışlardır (78).

Çalışmamızın kısıtlılıkları:

Çalışmamız kesitsel bir çalışmadır. Belli bir zaman dilimi içerisinde çalışma kriterlerine uyan hastalar dahil edilmiştir. Bu nedenle çalışmamızın sonuçları toplumun tamamını yansıtmayabilir. Ateroskerozun tayini için indirekt bir belirteç olan karotis intima media kalınlığı kullanılmıştır. Bu çalışmamızın gücünü etkileyen bir faktör olarak değerlendirilebilir. TyG indeksi için cut off değerler belirlenmesi ve farklı risk gruplarında ateroskleroz üzerine etkisini değerlendirmek için daha geniş popülasyonlu ve ileri düzey çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Kardiyovasküler hastalıklar önlenebilir olması sebebiyle erken dönemde tespiti çok önemlidir. Bu sebeple süreç içerisinde risk tahmin sistemleri geliştirilmiştir. Ancak bunların dışında subklinik ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riskini gösteren yeni belirteçler gündeme gelmiştir. TyG indeksinin de kardiyovasküler risk belirteci olarak kullanılabileceğini öngörüyoruz.

Yaptığımız çalışma bilinen aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı ve diyabeti olmayan hastalarda TyG indeksi ile karotis İMK arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Ayrıca çalışmamız, klasik risk faktörlerinin yanına glukoz ve trigliserid düzeyleri ile hesaplanan glukometabolik bir belirtecin de eklenmesinin, ateroskleroza tespit etmede faydalı olabileceğini göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Kardiyovasküler hastalıklar (CVD'ler) [Internet]. [a.yer 09 Mayıs 2023]. Erişim adresi: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. TÜİK Kurumsal [Internet]. [a.yer 09 Mayıs 2023]. Erişim adresi: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-Nedeni-Istatistikleri-2018-30626>
3. Teo KK, Rafiq T. Cardiovascular Risk Factors and Prevention: A Perspective From Developing Countries. *Canadian Journal of Cardiology* [Internet]. 01 Mayıs 2021 [a.yer 10 Mayıs 2023];37(5):733-43. Erişim adresi: <http://www.onlinecjc.ca/article/S0828282X21001112/fulltext>
4. Visseren FLJ, MacH F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, vd. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* [Internet]. 07 Eylül 2021 [a.yer 10 Mayıs 2023];42(34):3227-337. Erişim adresi: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/34/3227/6358713>
5. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, vd. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovas. *J Am Coll Cardiol*. 14 Aralık 2010;56(25):e50-103.
6. Esan O, Wierzbicki AS. Triglycerides and cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol* [Internet]. 01 Temmuz 2021 [a.yer 13 Mayıs 2023];36(4):469-77. Erişim adresi: https://journals.lww.com/co-cardiology/Fulltext/2021/07000/Triglycerides_and_cardiovascular_disease.16.aspx
7. McBride P. Triglycerides and risk for coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep* [Internet]. 2008 [a.yer 13 Mayıs 2023];10(5):386-90. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18706279/>
8. Sánchez-Íñigo L, Navarro-González D, Fernández-Montero A, Pastrana-Delgado J, Martínez JA. The TyG index may predict the development of cardiovascular events. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 01 Şubat 2016 [a.yer 13 Mayıs 2023];46(2):189-97. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/eci.12583>
9. Lee SB, Ahn CW, Lee BK, Kang S, Nam JS, You JH, vd. Association between triglyceride glucose index and arterial stiffness in Korean adults. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 21 Mart 2018 [a.yer 13 Mayıs 2023];17(1):41. Erişim adresi: [/pmc/articles/PMC5863385/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30000000/)
10. Kim MK, Ahn CW, Kang S, Nam JS, Kim KR, Park JS. Relationship between the triglyceride glucose index and coronary artery calcification in Korean adults. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 23 Ağustos 2017 [a.yer 13 Mayıs 2023];16(1):108. Erişim adresi: [/pmc/articles/PMC5568209/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30000000/)
11. Irace C, Carallo C, Scavelli FB, De Franceschi MS, Esposito T, Tripolino C, vd. Markers of insulin resistance and carotid atherosclerosis. A comparison of the homeostasis model assessment and triglyceride glucose index. *Int J Clin Pract* [Internet]. 01 Temmuz 2013 [a.yer

- 13 Mayıs 2023];67(7):665-72. Erişim adresi:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ijcp.12124>
12. Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu [Internet]. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2021 [a.yer 19 Mayıs 2023]. Erişim adresi:
https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20211026164301-2021tbl_kilavuzb66456ad2f.pdf
 13. Song P, Fang Z, Wang H, Cai Y, Rahimi K, Zhu Y, vd. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *Lancet Glob Health* [Internet]. 01 Mayıs 2020 [a.yer 19 Mayıs 2023];8(5):e721-9. Erişim adresi:
<http://www.thelancet.com/article/S2214109X20301170/fulltext>
 14. Nonterah EA, Crowther NJ, Klipstein-Grobusch K, Oduro AR, Kavousi M, Agongo G, vd. Racial and Ethnic Differences in the Association Between Classical Cardiovascular Risk Factors and Common Carotid Intima-Media Thickness: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease* [Internet]. 08 Ağustos 2022 [a.yer 19 Mayıs 2023];11(15):23704. Erişim adresi:
</pmc/articles/PMC9375511/>
 15. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB, Levy D, Murabito JM, Wang TJ, vd. Parental Cardiovascular Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Disease in Middle-aged Adults: A Prospective Study of Parents and Offspring. *JAMA* [Internet]. 12 Mayıs 2004 [a.yer 19 Mayıs 2023];291(18):2204-11. Erişim adresi:
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/198726>
 16. Nasir K, Budoff MJ, Wong ND, Scheuner M, Herrington D, Arnett DK, vd. Family History of Premature Coronary Heart Disease and Coronary Artery Calcification. *Circulation* [Internet]. 07 Ağustos 2007 [a.yer 19 Mayıs 2023];116(6):619-26. Erişim adresi:
<https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.688739>
 17. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, vd. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: Lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. *The Lancet* [Internet]. 31 Mayıs 2014 [a.yer 19 Mayıs 2023];383(9932):1899-911. Erişim adresi:
<http://www.thelancet.com/article/S0140673614606851/fulltext>
 18. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, vd. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet* [Internet]. 05 Mart 2016 [a.yer 19 Mayıs 2023];387(10022):957-67. Erişim adresi: <http://www.thelancet.com/article/S0140673615012258/fulltext>
 19. Mons U, Müezziner A, Gellert C, Schöttker B, Abnet CC, Bobak M, vd. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. *BMJ* [Internet]. 20 Nisan 2015 [a.yer 19 Mayıs 2023];350:18. Erişim adresi:
<https://www.bmj.com/content/350/bmj.h1551>
 20. Ahmed AA, Patel K, Nyaku MA, Kheirbek RE, Bittner V, Fonarow GC, vd. Risk of Heart Failure and Death After Prolonged Smoking Cessation. *Circ Heart Fail* [Internet]. 01 Mayıs 2015 [a.yer 19 Mayıs 2023];8(4):694-701. Erişim adresi:
<https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001885>
 21. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, vd. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice

- Guidelines. *Circulation* [Internet]. 09 Eylül 2019 [a.yer 19 Mayıs 2023];140(11):e596. Erişim adresi: [/pmc/articles/PMC7734661/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34661/)
22. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, vd. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* [Internet]. 21 Ağustos 2017 [a.yer 19 Mayıs 2023];38(32):2459-72. Erişim adresi: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/38/32/2459/3745109>
 23. Gordon T, Kannel WB, Castelli WP, Dawber TR. Lipoproteins, Cardiovascular Disease, and Death: The Framingham Study. *Arch Intern Med* [Internet]. 01 Ağustos 1981 [a.yer 19 Mayıs 2023];141(9):1128-31. Erişim adresi: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/601301>
 24. Jung E, Kong SY, Ro YS, Ryu HH, Shin S Do. Serum Cholesterol Levels and Risk of Cardiovascular Death: A Systematic Review and a Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2022, Vol 19, Page 8272 [Internet]. 06 Temmuz 2022 [a.yer 19 Mayıs 2023];19(14):8272. Erişim adresi: <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/14/8272/htm>
 25. Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT, Sharabiani MTA, Jones RS, Watts GF, vd. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation* [Internet]. 02 Haziran 2020 [a.yer 19 Mayıs 2023];141(22):1742-59. Erişim adresi: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044795>
 26. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and Cardiovascular Disease: The Framingham Study. *JAMA* [Internet]. 11 Mayıs 1979 [a.yer 20 Mayıs 2023];241(19):2035-8. Erişim adresi: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/364764>
 27. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The Independent Effect of Type 2 Diabetes Mellitus on Ischemic Heart Disease, Stroke, and Death: A Population-Based Study of 13 000 Men and Women With 20 Years of Follow-up. *Arch Intern Med* [Internet]. 12 Temmuz 2004 [a.yer 20 Mayıs 2023];164(13):1422-6. Erişim adresi: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/217184>
 28. Laakso M, Kuusisto J. Insulin resistance and hyperglycaemia in cardiovascular disease development. *Nature Reviews Endocrinology* 2014 10:5 [Internet]. 25 Mart 2014 [a.yer 20 Mayıs 2023];10(5):293-302. Erişim adresi: <https://www.nature.com/articles/nrendo.2014.29>
 29. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, Dall'Aglio E, Luchetti L, Buonanno G, vd. Risk Factors for Coronary Artery Disease in Healthy Persons with Hyperinsulinemia and Normal Glucose Tolerance. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198903163201105> [Internet]. 14 Ocak 2010 [a.yer 20 Mayıs 2023];320(11):702-6. Erişim adresi: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM198903163201105>
 30. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, vd. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 25 Mayıs 2021 [a.yer 20 Mayıs 2023];143(21):E984-1010. Erişim adresi: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIR.0000000000000973>
 31. Dikaiou P, Björck L, Adiels M, Lundberg CE, Mandalenakis Z, Manhem K, vd. Obesity, overweight and risk for cardiovascular disease and mortality in young women. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 13 Ekim 2021 [a.yer 20 Mayıs 2023];28(12):1351-9. Erişim adresi: <https://academic.oup.com/eurjpc/article/28/12/1351/6396386>

32. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, vd. Metabolic Syndrome and Risk of Incident Cardiovascular Events and Death: A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *J Am Coll Cardiol.* 30 Ocak 2007;49(4):403-14.
33. Meigs JB, Wilson PWF, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, vd. Body Mass Index, Metabolic Syndrome, and Risk of Type 2 Diabetes or Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 01 Ağustos 2006 [a.yer 20 Mayıs 2023];91(8):2906-12. Erişim adresi: <https://academic.oup.com/jcem/article/91/8/2906/2656367>
34. Antonopoulos AS, Angelopoulos A, Papanikolaou P, Simantiris S, Oikonomou EK, Vamvakaris K, vd. Biomarkers of Vascular Inflammation for Cardiovascular Risk Prognostication: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 01 Mart 2022;15(3):460-71.
35. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer HG, Löwel H, Döring A, vd. C-Reactive Protein, a Sensitive Marker of Inflammation, Predicts Future Risk of Coronary Heart Disease in Initially Healthy Middle-Aged Men. *Circulation* [Internet]. 19 Ocak 1999 [a.yer 20 Mayıs 2023];99(2):237-42. Erişim adresi: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.cir.99.2.237>
36. Tang WHW, Tong W, Troughton RW, Martin MG, Shrestha K, Borowski A, vd. Prognostic Value and Echocardiographic Determinants of Plasma Myeloperoxidase Levels in Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 19 Haziran 2007;49(24):2364-70.
37. Khalid Y, Fradley M, Dasu N, Dasu K, Shah A, Levine A. Gender disparity in cardiovascular mortality following radiation therapy for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Cardio-oncology* [Internet]. 05 Ağustos 2020 [a.yer 20 Mayıs 2023];6(1). Erişim adresi: </pmc/articles/PMC7405444/>
38. Zhang F, Guo X, Xia Y, Mao L. An update on the phenotypic switching of vascular smooth muscle cells in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 01 Ocak 2021 [a.yer 20 Mayıs 2023];79(1). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34936041/>
39. Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med.* 01 Aralık 2014;276(6):618-32.
40. Tutta P. La mesure échographique de l'épaisseur de l'Intima-Media de l'artère carotide commune: Marqueur précoce de l'athérosclérose. <http://dx.doi.org/101024/1661-81579621851> [Internet]. 20 Aralık 2012 [a.yer 21 Mayıs 2023];96(21):851-7. Erişim adresi: <https://econtent.hogrefe.com/doi/10.1024/1661-8157.96.21.851>
41. Willeit P, Tschiderer L, Allara E, Reuber K, Seekircher L, Gao L, vd. Carotid intima-media thickness progression as surrogate marker for cardiovascular risk: Meta-analysis of 119 clinical trials involving 100,667 patients. *Circulation* [Internet]. 08 Ağustos 2020 [a.yer 21 Mayıs 2023];142(7):621. Erişim adresi: </pmc/articles/PMC7115957/>
42. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, vd. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovas. *J Am Coll Cardiol.* 14 Aralık 2010;56(25):e50-103.
43. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, vd. The role of carotid arterial intima - Media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med.* 15 Şubat 1998;128(4):262-9.

44. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, vd. Association of Coronary Heart Disease Incidence with Carotid Arterial Wall Thickness and Major Risk Factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *Am J Epidemiol* [Internet]. 15 Eylül 1997 [a.yer 21 Mayıs 2023];146(6):483-94. Erişim adresi: <https://academic.oup.com/aje/article/146/6/483/185963>
45. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cífková R, Cosentino F, vd. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis* [Internet]. 01 Ağustos 2015 [a.yer 18 Haziran 2023];241(2):507-32. Erişim adresi: <http://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021915015013088/fulltext>
46. Khan SH, Sobia F, Niazi NK, Manzoor SM, Fazal N, Ahmad F. Metabolic clustering of risk factors: evaluation of Triglyceride-glucose index (TyG index) for evaluation of insulin resistance. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 05 Ekim 2018 [a.yer 21 Mayıs 2023];10(1):74. Erişim adresi: [/pmc/articles/PMC6173832/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3173832/)
47. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The Product of Fasting Glucose and Triglycerides As Surrogate for Identifying Insulin Resistance in Apparently Healthy Subjects. <https://home.liebertpub.com/met> [Internet]. 09 Aralık 2008 [a.yer 21 Mayıs 2023];6(4):299-304. Erişim adresi: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/met.2008.0034>
48. Son DH, Lee HS, Lee YJ, Lee JH, Han JH. Comparison of triglyceride-glucose index and HOMA-IR for predicting prevalence and incidence of metabolic syndrome. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 01 Mart 2022;32(3):596-604.
49. Hong S, Han K, Park CY. The triglyceride glucose index is a simple and low-cost marker associated with atherosclerotic cardiovascular disease: a population-based study. *BMC Med* [Internet]. 01 Aralık 2020 [a.yer 22 Mayıs 2023];18(1):1-8. Erişim adresi: <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-020-01824-2>
50. Ding X, Wang X, Wu J, Zhang M, Cui M. Triglyceride–glucose index and the incidence of atherosclerotic cardiovascular diseases: a meta-analysis of cohort studies. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 01 Aralık 2021 [a.yer 22 Mayıs 2023];20(1):1-13. Erişim adresi: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-021-01268-9>
51. Lee EY, Yang HK, Lee J, Kang B, Yang Y, Lee SH, vd. Triglyceride glucose index, a marker of insulin resistance, is associated with coronary artery stenosis in asymptomatic subjects with type 2 diabetes. *Lipids Health Dis* [Internet]. 15 Eylül 2016 [a.yer 21 Mayıs 2023];15(1):1-7. Erişim adresi: <https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-016-0324-2>
52. Mao Q, Zhou D, Li Y, Wang Y, Xu SC, Zhao XH. The Triglyceride-Glucose Index Predicts Coronary Artery Disease Severity and Cardiovascular Outcomes in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *Dis Markers* [Internet]. 2019 [a.yer 21 Mayıs 2023];2019:6891537. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31281548/>
53. Li W, Chen D, Tao Y, Lu Z, Wang D. Association between triglyceride-glucose index and carotid atherosclerosis detected by ultrasonography. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 01 Aralık 2022 [a.yer 22 Mayıs 2023];21(1). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35864527/>
54. Park B, Lee HS, Lee YJ. Triglyceride glucose (TyG) index as a predictor of incident type 2 diabetes among nonobese adults: a 12-year longitudinal study of the Korean Genome and Epidemiology Study cohort. *Translational Research* [Internet]. 01 Şubat 2021 [a.yer 22 Mayıs 2023];228:42-51. Erişim adresi: <http://www.translationalres.com/article/S1931524420302012/fulltext>

55. Liu L, Xia R, Song X, Zhang B, He W, Zhou X, vd. Association between the triglyceride–glucose index and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study. *J Diabetes Investig* [Internet]. 01 Nisan 2021 [a.yer 22 Mayıs 2023];12(4):557-65. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdi.13371>
56. Srinivasan S, Singh P, Kulothungan V, Sharma T, Raman R. Relationship between triglyceride glucose index, retinopathy and nephropathy in Type 2 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab* [Internet]. 01 Ocak 2021 [a.yer 22 Mayıs 2023];4(1):e00151. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/edm2.151>
57. Tutunchi H, Naeini F, Mobasseri M, Ostadrahimi A. Triglyceride glucose (TyG) index and the progression of liver fibrosis: A cross-sectional study. *Clin Nutr ESPEN* [Internet]. 01 Ağustos 2021 [a.yer 22 Mayıs 2023];44:483-7. Erişim adresi: <http://clinicalnutritionespenspen.com/article/S2405457721001674/fulltext>
58. Liu N, Liu C, Qu Z, Tan J. Association between the triglyceride-glucose index and chronic kidney disease in adults. *Int Urol Nephrol* [Internet]. 01 Mayıs 2023 [a.yer 22 Mayıs 2023];55(5). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36472799/>
59. Poznyak A, Grechko A V., Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN. The Diabetes Mellitus–Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci* [Internet]. 01 Mart 2020 [a.yer 18 Haziran 2023];21(5). Erişim adresi: </pmc/articles/PMC7084712/>
60. Howard B V., Best LG, Galloway JM, Howard WJ, Jones K, Lee ET, vd. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes depends on concomitant risk factors. *Diabetes Care* [Internet]. 2006 [a.yer 12 Haziran 2023];29(2):391-7. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16443893/>
61. Bulughapitiya U, Siyambalapatiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* [Internet]. Şubat 2009 [a.yer 12 Haziran 2023];26(2):142-8. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19236616/>
62. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* [Internet]. 23 Temmuz 1998 [a.yer 12 Haziran 2023];339(4):229-34. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9673301/>
63. Cai X, Zhang Y, Li M, Wu JHY, Mai L, Li J, vd. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 15 Temmuz 2020 [a.yer 12 Haziran 2023];370:848-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32669282/>
64. Arman Y, Atici A, Altun O, Sarikaya R, Yoldemir SA, Akarsu M, vd. O Nível de Endocan Sérico pode ser Usado como Biomarcador para Prever Aterosclerose Subclínica em Pacientes Pré-Diabéticos? *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2022 [a.yer 10 Haziran 2023];119(4):544. Erişim adresi: </pmc/articles/PMC9563878/>
65. Brohall G, Odén A, Fagerberg B. Carotid artery intima-media thickness in patients with Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabetic Medicine* [Internet]. 01 Haziran 2006 [a.yer 10 Haziran 2023];23(6):609-16. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1464-5491.2005.01725.x>
66. Li Z, He Y, Wang S, Li L, Yang R, Liu Y, vd. Association between triglyceride glucose index and carotid artery plaque in different glucose metabolic states in patients with coronary heart disease: a RCSCD-TCM study in China. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 01 Aralık 2022 [a.yer 18 Haziran 2023];21(1):1-11. Erişim adresi: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-022-01470-3>

67. Ding X, Wang X, Wu J, Zhang M, Cui M. Triglyceride–glucose index and the incidence of atherosclerotic cardiovascular diseases: a meta-analysis of cohort studies. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 01 Aralık 2021 [a.yer 18 Haziran 2023];20(1):1-13. Erişim adresi: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-021-01268-9>
68. J C, GM P, PL A, DR C, NO S, LA L, vd. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease. *N Engl J Med* [Internet]. 03 Temmuz 2014 [a.yer 05 Haziran 2023];371(1):22-31. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24941081/>
69. Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med* [Internet]. 03 Temmuz 2014 [a.yer 05 Haziran 2023];371(1):32-41. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24941082/>
70. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* [Internet]. 2014 [a.yer 05 Haziran 2023];384(9943):626-35. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25131982/>
71. Peng J, Luo F, Ruan G, Peng R, Li X. Hypertriglyceridemia and atherosclerosis. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2017 [a.yer 18 Haziran 2023];16(1). Erişim adresi: </pmc/articles/PMC5719571/>
72. Labreuche J, Touboul PJ, Amarenco P. Plasma triglyceride levels and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review of the epidemiological studies. *Atherosclerosis* [Internet]. Nisan 2009 [a.yer 06 Haziran 2023];203(2):331-45. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18954872/>
73. Xu L, Wu M, Chen S, Yang Y, Wang Y, Wu S, vd. Triglyceride-glucose index associates with incident heart failure: A cohort study. *Diabetes Metab* [Internet]. 01 Kasım 2022 [a.yer 11 Haziran 2023];48(6). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35660526/>
74. Naruse K, Shimizu K, Muramatsu M, Toki Y, Miyazaki Y, Okumura K, vd. Long-term inhibition of NO synthesis promotes atherosclerosis in the hypercholesterolemic rabbit thoracic aorta. PGH2 does not contribute to impaired endothelium-dependent relaxation. *Arterioscler Thromb* [Internet]. 1994 [a.yer 11 Haziran 2023];14(5):746-52. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8172852/>
75. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, Donald A, Ferrannini E, Halcox J, vd. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* [Internet]. 2005 [a.yer 11 Haziran 2023];23(2):233-46. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15662207/>
76. Mancusi C, De Simone G, Best LG, Wang W, Zhang Y, Roman MJ, vd. Myocardial mechano-energetic efficiency and insulin resistance in non-diabetic members of the Strong Heart Study cohort. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 30 Nisan 2019 [a.yer 31 Mayıs 2023];18(1). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31039789/>
77. Hill MA, Yang Y, Zhang L, Sun Z, Jia G, Parrish AR, vd. Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease. *Metabolism* [Internet]. 01 Haziran 2021 [a.yer 11 Haziran 2023];119. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33766485/>
78. Sánchez-Íñigo L, Navarro-González D, Fernández-Montero A, Pastrana-Delgado J, Martínez JA. The TyG index may predict the development of cardiovascular events. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 01 Şubat 2016 [a.yer 18 Haziran 2023];46(2):189-97. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/eci.12583>