



Retinal Ven Oklüzyonu Olgularında Serum Aterojenik İndekslerin ve İnsülin Direncinin Değerlendirilmesi

Assessment of Serum Atherogenic Indices and Insulin Resistance in Retinal Vein Occlusion

İD Şaban Gönül*, İD Serhat Eker**

*Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

**Yalvaç Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Isparta, Türkiye

Öz

Amaç: Kardiyovasküler risk faktörleri olarak yeni belirteçler olarak değerlendirilen serum aterojenik indeksleri ile retinal ven oklüzyonu (RVO) arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif ve olgu-kontrol çalışması olarak yeni RVO tanısı alan 57 hastanın plazma lipid profili (düşük yoğunluklu lipo-protein kolesterol [LDL-K], yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol [HDL-K], toplam kolesterol [TK] ve trigliseritler [TG]) ve insülin direnci incelendi. Hastalar ile 63 sağlıklı birey arasında serum aterojenik indeksleri (LDL-K/HDL-K, TK/HDL-K, TG/HDL-K ve non-HDL-K/HDL-K oranları) ve insülin direnci varlığı karşılaştırıldı. Alıcı işletim karakteristiği eğrisi analizleriyle eşik değerler hesaplandı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı $63,7 \pm 9,4$ olarak hesaplandı. Plazma TK, LDL-K, HDL-K ve TG düzeyleri sağlıklı kontrol ile çalışma grubu arasında anlamlı fark göstermedi ($p > 0,05$). Fakat, RVO hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek TK/HDL-K, LDL-K/HDL-K ve HDL-K/HDL-K oranı gözlemlendi (sırasıyla; $p = 0,015$, $p = 0,036$ ve $p = 0,015$). Açlık insülin konsantrasyonları, plazma insülini ve insülin direncinin homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA-IR) indeksi RVO olgularında kontrol grubuna kıyasla yüksekti (sırasıyla; $p = 0,003$, $p = 0,001$ ve $p = 0,001$).

Sonuç: Bu çalışmayla LDL-K/HDL-K, TK/HDL-K ve non-HDL-K/HDL-K oranlarının RVO olgularında artmış olduğu görüldü. Geleneksel plazma lipid profiline kıyasla serum aterojenik indeksleri, RVO gelişimi açısından daha üstün belirteçler olarak bulundu. İnsülin direncinin değerlendirilmesinde HOMA-IR indeksi ölçümü kullanılmalıdır. Serum

aterojenik indekslerinin RVO hastalarında yüksek olması, kardiyovasküler hastalık ve inme riskine karşı önlem alınması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Retinal ven oklüzyonu, serum aterojenik indeksi, serum lipid profili, insülin direnci, HOMA-IR

Abstract

Objectives: This study aimed to investigate serum atherogenic indices as novel cardiovascular risk factors associated with retinal vein occlusion (RVO).

Materials and Methods: This retrospective case-control study included 57 patients with newly diagnosed RVO whose plasma lipid profile (low-density lipoprotein cholesterol [LDL-C], high-density lipoprotein cholesterol [HDL-C], total cholesterol [TC], and triglycerides [TG]) and insulin resistance were examined. Serum atherogenic indices (LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, and non-HDL-C/HDL-C ratios) and presence of insulin resistance were compared between the patients and 63 healthy subjects. Cut-off values were determined by receiver operating characteristic curve analysis.

Results: The mean age of the RVO patients was 63.7 ± 9.4 years. Plasma levels of LDL-C, HDL-C, TC, and TG showed no significant difference between the patient and control groups ($p > 0.05$). However, LDL-C/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C, and TC/HDL-C ratios were higher in the RVO group compared to healthy subjects ($p = 0.015$, $p = 0.036$, and $p = 0.015$, respectively). Fasting insulin concentrations, plasma insulin, and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) index were higher in the RVO patients compared to controls ($p = 0.003$, $p = 0.001$, and $p = 0.001$, respectively).

Conclusion: LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, and non-HDL-C/HDL-C ratios were found to be increased in RVO. Compared to the traditional plasma lipid profile, serum atherogenic indices were found to be superior predictors of RVO development. Measurement of HOMA-IR index should be taken into consideration in the evaluation of insulin resistance. High serum atherogenic indexes in RVO patients reveal the need to take precautions against the risk of cardiovascular disease and stroke.

Keywords: Retinal vein occlusion, serum atherogenic index, serum lipid profile, insulin resistance, HOMA-IR

Cite this article as: Gönül Ş, Eker S. Assessment of Serum Atherogenic Indices and Insulin Resistance in Retinal Vein Occlusion. Turk J Ophthalmol 2024;54:76-82

Retinal Ven Tıkanıklığında Serum Aterojenik İndekslerin ve İnsülin Direncinin Değerlendirilmesi" başlıklı makale, 1-4 Haziran 2023 tarihleri arasında Ankara, Türkiye'de Türk Oftalmoloji Derneği'nin 7. Canlı Cerrahi Sempozyumu'nda kabul edildi ve sorumlu yazar (S.E.) tarafından sunulularak incelendi.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Serhat Eker, Yalvaç Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Isparta, Türkiye

E-posta: drserhateker@gmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0003-4107-7402

Geliş Tarihi/Received: 25.11.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 17.02.2024

DOI: 10.4274/tjo.galenos.2024.66367



Giriş

Retinal ven oklüzyonu (RVO), görme bozukluğuna yol açabilen sık görülen bir retinal vasküler hastalıktır.¹ RVO prevelansının %0,3 ile %1,6 arasında olduğu bildirilmiştir.^{1,2} Prevalansının nispeten yüksek olması nedeniyle hastalığın önlenmesi ve yönetimine dikkat edilmelidir. RVO'nun patogenezi hala kesinlik kazanmamış olsa da, yapılan kapsamlı çalışmalarda arteriyel hipertansiyon, hiperkolesterolemi, ateroskleroz ve diabetes mellitus (DM) gibi kardiyovasküler hastalıkları olan hastalarda riskin arttığı bulunmuştur.³ RVO gelişimi için tanımlanan diğer risk faktörleri arasında yaşlanma, sigara, obezite, insülin direnci, travma, açık açılı glokom, trombofili ve hiperviskozite yer almaktadır.^{4,5,6}

RVO'nun klinik bulguları arasında dissemine yüzeyel ve derin retina kanamaları, retina ödemi, venöz dilatasyon, venöz kılıflanma, anastomoz damarları, intraretinal mikrovasküler bozukluklar, optik disk hiperemisi ve optik disk ödemi bulunmaktadır. Tutulan venin yerleşimine ve bulgularına göre RVO, retinal ven dal oklüzyonu (RVDO) ve santral retinal ven tıkanıklığı (SRVO) alt tiplerine ayrılır.^{7,8} Görme semptomları ve prognoz, RVO'nun alt tipine ve maküler tutulumun derecesine bağlıdır.

Kardiyovasküler risk faktörleri ile anlamlı ilişki olması, tanı ve tedavi sürecinde tüm RVO'lu hastalarda kan basıncı, tam kan sayımı, lipid profili, glikoz metabolizması ve insülin direncinden oluşan sistemik bir değerlendirme yapılmasını gerektirir. Geleneksel açlık plazma lipid profili (trigliseritler [TG], total kolesterol [TK], düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol [LDL-K] ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol [HDL-K]) parametreleri ile RVO arasındaki ilişki literatürde iyi tanımlanmıştır.^{2,5,7,9,10,11,12} Lipid oranlarının kullanımı hem antiaterojenik hem de aterojenik lipid parametrelerinin değerlendirilmesini sağlar.¹³ Bu oranların kardiyovasküler hastalıklarda yeni biyobelirteçler olarak değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur. Ancak literatür taramasına dayanarak bildiğimiz kadarıyla RVO hastalarında TG/HDL-K, LDL-K/HDL-K, TK/HDL-K ve HDL-K hariç/HDL-K oranlarını değerlendiren kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, kardiyovasküler risk faktörleri olarak yeni belirteçler olarak değerlendirilen serum aterojenik indeksleri ile RVO arasındaki ilişkiyi araştırmak ve RVO hastalarının genel sağlık durumuna katkıda bulunmaktır.

Gereç ve Yöntem

Olgular ve Klinik Veriler

Bu retrospektif olgu kontrol çalışmasına, Ocak 2019-Aralık 2019 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ayrıntılı muayenesi yapılan ve plazma lipid konsantrasyonları ve insülin direnci değerlendirilen yeni RVO tanısı almış 57 hasta dahil edildi. Çalışma süresince Helsinki Bildirgesi'nin yönergelerine uyuldu ve çalışma için Selçuk Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'ndan izin alındı (karar no: 2021/104, tarih: 24.02.2021). Her hastadan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Deneyimli bir retina uzmanı (Ş.G.) tarafından yapılan fundus muayenesinde tipik klinik bulguları (örneğin; retinal kanama, retina ödemi, venöz dilatasyon, venöz kılıflanma, optik disk hiperemisi ve optik disk ödemi) olan hastalara RVO tanısı kondu ve fundus florescein anjiyografi ile tanı objektif olarak doğrulandı. Hastalar bulgulara göre SRVO (tüm retina kadrantlarında yaygın vasküler bulgular) veya RVDO (sadece kama şeklinde bir alanda vasküler bulgular) olarak alt gruplara ayrıldı. Ayrıca otorefraktometre sonuçları (Tonoref III, Nidec Co. Ltd, Aichi, Japonya), Goldmann aplanasyon tonometresi ile ölçülen göz içi basıncı, standart Snellen eşeli ile belirlenen en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, demografik veriler ve tıbbi ve oküler öykü Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi kayıtlarından toplandı. RVO'nun başlangıcı kesin olarak tespit edilemediği için sadece semptomları son 72 saat içinde başlayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Dışlama kriterleri, böbrek hastalıkları, karaciğer disfonksiyonu, kronik enfeksiyonlar, kan diskrazileri, kollajen hastalığı veya neoplastik hastalıklar gibi ek ciddi sistemik hastalığa sahip olmak; son 3 ay içinde cerrahi öyküsü; DM için insülin kullanıyor olmak, postmenopozal hormon replasman tedavisi, antihiperlipidemik veya antikoagülan tedavi kullanıyor olmak ve herhangi bir komorbid oküler hastalığı (örneğin; oküler travma, üveit veya RVO dışındaki retinal durum) olmak idi.

Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri değerlendirildikten sonra RVO tanısı alan 57 hasta çalışmaya dahil edildi. Sağlıklı kontrol grubu, presbiyopi semptomları ile başvuran ve oftalmolojik muayenede bulguları normal olan, yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 63 kişiden oluşturuldu. Hastalar ve kontroller arasında serum aterojenik indeksleri ve insülin direnci varlığı karşılaştırıldı.

Laboratuvar Bulguları

Serum lipid profili, hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}), plazma glukozu ve insülin analizleri için antikoagülan içermeyen düz tüplere kan alındı. Tüm örnekler 12 saat açlıktan sonra sabah 8:30-10:30 saatleri arasında kübital venden alındı. TK, HDL-K ve TG serum konsantrasyonları, üreticinin talimatlarına göre enzimatik kolorimetrik yöntemle ARCHITECT C16000 kimya analizöründe (Abbott Diagnostics, IL, ABD) ölçüldü. LDL-K düzeyleri Friedewald formülü ile hesaplandı.¹⁴ HDL dışı-K, TK'dan HDL-K çıkarılarak bulundu.

HbA_{1c} standart laboratuvar teknikleri ile hesaplandı. Açlık kan şekeri (AKŞ) glukoz oksidaz yöntemi kullanılarak ölçüldü. Açlık insülin konsantrasyonları radyoimmün test ("radioimmunoassay") ile ölçüldü.

Lipid profili verileri kullanılarak TG/HDL-K, TK/HDL-K, LDL-K/HDL-K ve HDL dışı-K/HDL-K lipid oranları hesaplandı. Ayrıca, tüm olguların 10 yıllık miyokard enfarktüsü veya ölüm riskini tahmin etmek için koroner kalp hastalığı Framingham risk skoru kullanıldı. Karşılaştırmalar, yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, TK, HDL-K ve sigara kullanımı içeren standartlaştırılmış Framingham risk formülü kullanılarak yapıldı.^{15,16} Değerlere ve kategorilere göre puanlar hesaplandı ve 10 yıllık risk yüzdesi belirlendi. Gelecek 10 yıldaki koroner olay

riski düşük (<%10), orta (%10-20) veya yüksek (>%20) olarak sınıflandırıldı.¹⁶

Diabetes Mellitus, Hipertansiyon ve İnsülin Direnci Tanımları

DM, hastanın beyanına göre diyabet tanısı almış ve antidiyabetik ilaç kullanmış olmak olarak tanımlandı. HT, herhangi bir antihipertansif ilaç kullanıyor olmak olarak tanımlandı. İnsülin direnci, Matthews ve ark.'nın¹⁷ yöntemi ile insülin direnci homeostaz modeli (HOMA-IR) değerlendirilmesi ile belirlendi: $HOMA-IR = \text{plazma insülini (mIU/mL)} \times \text{AKŞ (mg/dL)} / 22,5$. Cut-off değeri 2,5 alındı ve olgular insülin direnci olanlar ($HOMA-IR \geq 2,5$) ve olmayanlar ($HOMA-IR < 2,5$) olarak sınıflandırıldı.¹⁸

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS sürüm 26,0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) ile analiz edildi. Ölçümler ortalama $\pm$ standart deviasyon olarak ifade edildi. Her değişkenin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile ölçüldü. Gruplar arasında kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler bağımsız örneklem t-testi ile, normal dağılım göstermeyen değişkenler ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Parametreler arasındaki korelasyonlar Spearman korelasyon katsayısı ile araştırıldı. Serum lipid oranlarının ve cut-off değerlerinin RVO, RVDO ve SRVO'yu öngörmedeki duyarlılığı ve özgüllüğü alıcı işletim karakteristiği (ROC) eğrisi ile analizi edildi. Öngörünün doğruluk oranı ROC eğrisi altında kalan alan ile ölçüldü. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 57 RVO hastasının yaş ortalaması $63,7 \pm 9,4$ yıldır. Sağlıklı kontrol grubuna dahil edilen 63 kişinin yaş ortalaması $62,2 \pm 5,7$ yıldır. Gruplardaki bireylerin yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Hasta grubu ile kontrol grubu arasında HT sıklığı anlamlı farklılık gösterirken ($p = 0,011$), DM sıklığı açısından fark saptanmadı ($p > 0,05$). [Tablo 1](#)'de olguların demografik verileri özetlenmiştir.

Serum TG, TK, LDL-K ve HDL-K grupları arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p > 0,05$). HDL dışı-K, RVO grubunda daha yüksekti ($p = 0,042$). Ayrıca RVO hastalarında LDL-K/HDL-K, TK/HDL-K ve HDL dışı-K/HDL-K oranları sağlıklı bireylere göre daha yüksekti (sırasıyla; $p = 0,036$, $p = 0,015$ ve $p = 0,015$). Diğer taraftan, TG/HDL-K oranında ise anlamlı

fark saptanmadı ($p > 0,05$). Korelasyon analizinde TG/HDL-K ile AKŞ ($r = 0,211$, $p = 0,021$), insülin ($r = 0,308$, $p = 0,001$), HbA1c ($r = 0,299$, $p = 0,001$) ve HOMA-IR ($r = 0,317$, $p = 0,0001$) arasında korelasyon gözlemlendi. Detaylar [Tablo 2](#)'de verilmiştir.

Glukoz metabolizması açısından RVO grubunun açlık insülin konsantrasyonu, plazma insülini ve HOMA-IR indeksi daha yüksekti (sırasıyla; $p = 0,003$, $p = 0,001$ ve $p = 0,001$). İnsülin direnci olan olguların oranı ($HOMA-IR \geq 2,5$) RVO'da kontrollere göre anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p = 0,0001$). Ancak ortalama HbA1c değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0,05$) ([Tablo 2](#)).

Alt grup analizinde RVO saptanan hastaların %68,4'ünde ($n = 39$) RVDO, %31,6'sında ($n = 18$) SRVO saptandı. Tüm lipid ve glukoz metabolizması parametrelerinden sadece LDL-K alt gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir. HT sıklığı SRVO'da daha yüksek saptandı ($p = 0,011$). SRVO ve RVDO alt gruplarına ait özellikler [Tablo 3](#)'te gösterilmiştir.

RVO olgularında Framingham 10 yıllık kardiyovasküler olay riski %10,8 idi, bu da kontrol grubundan anlamlı düzeye yüksekti ($p < 0,05$). Özellikle RVO grubundaki erkeklerin Framingham risk skorları kadınlardan yüksekti ($p = 0,0001$). Ortalama skor RVDO olgularında %10,48 ve SRVO grubunda %11,75 idi. SRVO'lu hastaların Framingham 10 yıllık riski daha yüksek olmasına rağmen, analizde RVDO ve SRVO hastaları arasında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$).

RVO hastalarını kontrol grubundan ayırt etmede aterosklerotik indekslerin özgüllüğünü ve duyarlılığını belirlemek için ROC eğrisi analizi yapıldı. Ayrıca RVO, RVDO ve SRVO'yu öngörmek için cut-off değerleri belirlendi. Sonuçlarımıza göre aşağıdaki cut-off değerlerinden daha yüksek değerler RVO riski açısından anlamlıdır: TK/HDL-K değerleri için 4,44 (%64 duyarlılık, %65 özgüllük), HDL dışı-K/HDL-K için 3,41 (%64 duyarlılık, %63 özgüllük), TG/HDL-K için 2,64 (%68 duyarlılık, %50 özgüllük), LDL-K/HDL-K için 2,89 (%63 duyarlılık, %65 özgüllük). Ayrıca TK/HDL-K değerinin 4,52'den büyük olması (%72 duyarlılık, %68 özgüllük) ve LDL-K/HDL-K değerinin 2,9'dan büyük olması (%66 duyarlılık, %68 özgüllük) SRVO'yu öngörmeye anlamlı bulundu. RVO, RVDO ve SRVO ROC eğrisi analizi sonuçları ve cut-off değerleri [Tablo 4](#)'te gösterilmiştir.

Tartışma

RVO, diyabetik retinopatiji takiben en sık görülen retinal vaskülopatidir ve retinal venöz dolaşım bozukluklarına bağlı

Tablo 1. Olguların demografik verileri

	RVO grubu (n=57)	Kontrol grubu (n=63)	p değeri
Ortalama yaş $\pm$ SD (yıl)	63,7 $\pm$ 9,4	62,2 $\pm$ 5,7	0,275*
Erkek/kadın oranı (n)	25/32	26/37	0,774**
Hipertansiyon (n)	24	13	0,011**
Diabetes mellitus (n)	22	17	0,175**
İstatistiksel olarak anlamlı değerler ($p < 0,05$) koyu renkle gösterilmiştir. *Bağımsız örneklem t-testi, **Ki-kare testi SD: Standart deviasyon, RVO: Retinal ven oklüzyonu			

Tablo 2. Tüm RVO hastaları ve sağlıklı kontrollerin parametreleri

	RVO grubu (n=57)		Kontrol grubu (n=63)		p değeri
	Ortalama $\pm$ SD	Medyan	Ortalama $\pm$ SD	Medyan	
TK (mg/dL)	211,2 $\pm$ 46,3	210	198,1 $\pm$ 40,1	129	0,101*
LDL-K (mg/dL)	133,2 $\pm$ 32,3	139	122 $\pm$ 35,2	129	0,1**
HDL-K (mg/dL)	47,5 $\pm$ 12,3	46	49,5 $\pm$ 10	48	0,129**
TG (mg/dL)	162,5 $\pm$ 91,1	125	132 $\pm$ 38,1	129	0,378**
HDL dışı-K (mg/dL)	163,6 $\pm$ 41,3	163	148,6 $\pm$ 38,3	148	0,042*
TK/HDL-K	4,5 $\pm$ 1	4,6	4,11 $\pm$ 1	4,1	0,015*
TG/HDL-K	3,6 $\pm$ 2,2	2,9	2,81 $\pm$ 1	2,6	0,092**
LDL-K/HDL-K	2,9 $\pm$ 0,7	3	2,55 $\pm$ 0,8	2,6	0,036**
HDL dışı-K/HDL-K	3,5 $\pm$ 1	3,6	3,11 $\pm$ 1	3,1	0,015*
AKŞ (mg/dL)	116,5 $\pm$ 41,4	107	96,9 $\pm$ 13,8	95	0,003**
HbA1c (%)	6,4 $\pm$ 1,3	6	6,1 $\pm$ 0,6	5,9	0,410**
İnsülin (mIU/mL)	10 $\pm$ 5,2	9,7	6,2 $\pm$ 2	6	0,001**
HOMA-IR	3,13 $\pm$ 2,48	2,3	1,5 $\pm$ 0,6	1,6	0,001**
HOMA-IR $\geq$ 2,5, n (%)	27 (52,6)		5 (7,9)		0,0001***

İstatistiksel olarak anlamlı değerler (p<0,05) koyu renkle gösterilmiştir. *Bağımsız örneklem t-testi, **Mann-Whitney U testi, ***Ki-kare testi, RVO: Retinal ven oklüzyonu, SD: Standart deviasyon, TK: Total kolesterol, LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, TG: Trigliserid, AKŞ: Açlık kan şekeri, HbA1c: Glikolize hemoglobin, HOMA-IR: İnsülin direnci homeostatik model değerlendirmesi

Tablo 3. RVDO ve SRVO hasta alt gruplarının özellikleri

	RVDO grubu (n=39)		SRVO grubu (n=18)		p değeri
	Ortalama $\pm$ SD	Medyan	Ortalama $\pm$ SD	Medyan	
Cinsiyet (erkek/kadın), n (%)	15 (38,5)/24 (61,5)		10 (55,6)/8 (44,4)		0,227*
Yaş	64,6 $\pm$ 6,9	64	61,7 $\pm$ 13,3	64,5	0,692**
TK (mg/dL)	205 $\pm$ 46,8	210	224,6 $\pm$ 43,3	225,5	0,140***
LDL-K (mg/dL)	128,4 $\pm$ 33,3	132	143,6 $\pm$ 28	145,5	0,032**
HDL-K (mg/dL)	46,8 $\pm$ 11,6	45	49,2 $\pm$ 14	46,5	0,513**
TG (mg/dL)	157,5 $\pm$ 87,2	125,0	173,3 $\pm$ 100,8	143,5	0,778**
HDL dışı-K (mg/dL)	158,2 $\pm$ 43,2	156	175,3 $\pm$ 35,1	177	0,147***
TK/HDL-K	4,5 $\pm$ 1,1	4,4	4,74 $\pm$ 0,9	4,9	0,497***
TG/HDL-K	3,5 $\pm$ 2,2	2,7	3,81 $\pm$ 2,32	3,2	0,830**
LDL-K/HDL-K	2,8 $\pm$ 0,8	2,9	3 $\pm$ 0,5	3	0,152**
HDL dışı-K/HDL-K	3,5 $\pm$ 1,1	3,4	3,7 $\pm$ 0,9	3,9	0,497***
AKŞ (mg/dL)	118,2 $\pm$ 44,9	108	112,8 $\pm$ 33,4	97	0,486**
HbA1c (%)	6,3 $\pm$ 1,2	6	6,4 $\pm$ 1,48	5,9	0,730**
İnsülin (mIU/mL)	10,1 $\pm$ 5,04	9,7	9,9 $\pm$ 5,8	9,3	0,624**
HOMA-IR	3,1 $\pm$ 2,4	2,7	3 $\pm$ 2,5	2	0,643**
HOMA-IR $\geq$ 2,5, n (%)	20 (51,3)		7 (38,9)		0,384*
Diabetes mellitus, n (%)	16 (41,0)		6 (33,3)		0,579*
Hipertansiyon, n (%)	12 (30,8)		12 (66,7)		0,011*

İstatistiksel olarak anlamlı değerler (p<0,05) koyu renkle gösterilmiştir. *Ki-kare testi, **Mann-Whitney U testi, ***Bağımsız örneklem t-testi, RVDO: Retinal ven dal oklüzyonu, SRVO: Santral retinal ven oklüzyonu, SD: Standart deviasyon, TK: Total kolesterol, LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, TG: Trigliserid, AKŞ: Açlık kan şekeri, HbA1c: Glikolize hemoglobin, HOMA-IR: İnsülin direnci homeostatik model değerlendirmesi

Tablo 4. RVO, RVDO ve SRVO tahmininde aterosjenik indeksler için alıcı işletim karakteristiği eğrisi analizi

	İndeks	EAA (%95 GA)	Cut-off değeri	p değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
RVO	TK/HDL-K	0,626 (0,526-0,727)	4,44	0,017	64	65
	LDL-K/HDL-K	0,611 (0,509-0,713)	2,89	0,036	63	65
	TG/HDL-K	0,589 (0,485-0,694)	2,64	0,092	68	50
	HDL dışı-K/HDL-K	0,626 (0,526-0,727)	3,41	0,017	64	63
RVDO	TK/HDL-K	0,603 (0,492-0,714)	4,37	0,081	61	63
	LDL-K/HDL-K	0,582 (0,471-0,693)	2,67	0,165	59	54
	TG/HDL-K	0,58 (0,461-0,699)	2,78	0,176	51	52
	HDL dışı-K/HDL-K	0,603 (0,492-0,714)	0,61	0,081	61	63
SRVO	TK/HDL-K	0,676 (0,544-0,809)	4,52	0,023	72	68
	LDL-K/HDL-K	0,675 (0,548-0,801)	2,9	0,024	66	68
	TG/HDL-K	0,609 (0,431-0,788)	2,86	0,159	55	57
	HDL dışı-K/HDL-K	0,676 (0,544-0,809)	3,52	0,544	72	68

İstatistiksel olarak anlamlı değerler (p<0,05) koyu renkle gösterilmiştir
RVDO: Retinal ven dal oklüzyonu, SRVO: Santral retinal ven oklüzyonu, RVO: Retinal ven oklüzyonu, EAA: Eğri altında kalan alan, GA: Güven aralığı, TK: Total kolesterol, HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, TG: Trigliserid

olarak ortaya çıkmaktadır.⁸ Kardiyovasküler komorbiditeler için bilinen en yaygın risk faktörleri RVO ile de güçlü bir şekilde ilişkilidir. Daha önce yapılan çalışmalarda RVO'da kardiyovasküler sağlıkla ilişkili parametreler araştırılmıştır.^{2,5,7,10,11,12,19} Khan ve ark.²⁰ RVO'lu hastaların kardiyovasküler hastalık Framingham 10 yıllık risk skorunun yüksek olduğunu bildirmiştir. Ayrıca bu hastalarda risk faktörlerini kontrol etmeye yönelik tedavinin planlanması gerektiği vurgulanmıştır. Bu nedenle RVO tanısı alan hastaların kardiyovasküler sağlık açısından değerlendirilmesi gerekmektedir.

Yüksek TG, LDL-K ve TK seviyeleri ve düşük HDL-K seviyesi olarak bulgu veren dislipidemi, RVO için iyi tanımlanmış geleneksel bir risk faktörüdür.^{5,11,12,20} Ancak tek başına lipid düzeyi ölçümlerine göre lipoproteinler ve bunların bazı oranlarının (TG/HDL-K, TK/HDL-K, LDL-K/HDL-K ve HDL dışı-K/HDL-K) ateroskleroz riskini belirlemede koroner arter hastalığının şiddeti ve prevalansı ile daha güçlü istatistiksel ilişki gösterdiği bildirilmiştir.²¹ Çalışmamızda yeni RVO tanısı almış hastaların serum lipid oranları ve insülin direncini değerlendirmeyi amaçladık.

LDL-K düzeylerinde değişiklik olmasa bile, TG/HDL-K oranının yüksek olmasının abdominal obezite, insülin direnci, yüksek VKİ ve hiperinsülinemi ile ilişkili olduğu bilinmektedir.^{22,23,24} Ayrıca, TG/HDL-K oranının, miyokard iskemisi olduğu farzedilen kadınlarda mortalite ve kardiyovasküler sağlık için güçlü bir öngörü parametresi olduğu bildirilmiştir.²⁵ Yirmi-90 yaş arası olgular ile yapılan bir başka büyük popülasyonlu çalışmada, TG/HDL-K oranı ile kardiyovasküler hastalık arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.²⁶ Çelik ve Gökçe²⁷, RVO hastalarının aterosjenik plazma indeksinin (log {TG/HDL-K}) kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bildirmiştir. Bu parametrenin metabolik

yağlı karaciğer hastalığı ve perkütan koroner girişim sonrası kötü prognozu ile de ilişkili olduğu bulunmuştur.^{28,29} Çalışmamızda TG/HDL-K oranı RVO grubunda daha yüksekti. Ancak, istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. Ayrıca TG/HDL-K oranının HOMA-IR, insülin, HbA1c ve AKŞ ile pozitif korelasyon gösterdiğini gözlemledik. Bu nedenle bu oran glukoz metabolizması ve insülin direnci belirteçleri ile birlikte değerlendirilmelidir. AKŞ, insülin ve HOMA-IR indeksi, RVO hastalarında kontrol grubuna göre artmış bulundu. Hastaların ve kontrol grubunun ortalama HbA1c değeri %6'nın üzerinde olup gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı. Çalışmamızda RVO hastalarında insülin direncinin değerlendirilmesinde TG/HDL-K oranı ve HbA1c iyi belirteçler değildi. Ancak insülin düzeyi ve AKŞ ile hesaplanan HOMA-IR indeksi RVO grubunda belirgin yüksek saptandı. Bu nedenle, bunun RVO'lu olgularda insülin direncinin değerlendirilmesinde kullanılması gereken önemli bir parametre olduğunu düşünüyoruz. Literatürde AKŞ ile insülin düzeyi ve HbA1c oranı daha önce RVO hastalarında değerlendirilmiştir.^{9,30,31} Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız RVO hastalarında insülin direncinin değerlendirilmesinde HOMA-IR indeksinin kullanıldığı ilk çalışmadır.

Kolesterol esteri zengin lipoprotein seviyelerinin (LDL-K/HDL-K ve TC/HDL-K) oranları, iskemik kalp hastalığının iyi bilinen belirteçleri arasındadır ve bu oranların yükselmesi kolesterol metabolizmasında bir bozukluğa işaret etmektedir.^{32,33} TK/HDL-K oranı koroner kalp hastalığı ile ilgili parametredir ve bir aterosjenik bir de antiaterojenik lipid değeri ile hesaplanır.³⁴ LDL-K düzeyi TG, TK ve HDL-K konsantrasyonlarına göre belirlendiğinden, TG düzeyi 399'dan yüksek olan hastalarda geleneksel formüllerle hesaplanamaz.¹⁴ Bu durumda doğrudan TK/HDL-K oranının değerlendirilmesi aterosjenik lipid bileşenleri hakkında bilgi verebilir. Koroner kalp hastalarında serum lipid profilleri ile ilgili daha önce yapılan çalışmalar, TK/HDL-K oranlarının kontrollere

göre yüksek olduğunu göstermiştir.^{23,35,36} Stampfer ve ark.³³ LDL/HDL oranının artmasının miyokard enfarktüsü riskinde artışla ilgili olduğunu göstermiştir. Üç bin dokuz yüz on dört inme olgusunun dahil edildiği 20 yıllık prospektif bir çalışmada düşük HDL-K ve yüksek TK/HDL-K oranının erkek ve kadın hastalarda total ve iskemik inme riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.³⁷ Çalışmamızda RVO hastalarında TK/HDL-K oranı sağlıklı bireylere göre daha yüksekti. Ghosh ve ark.³⁶ iskemik kalp hastalığı olan 60 hasta ile yaptıkları biyokimyasal analizde TK/HDL-K oranını $4,9 \pm 1,2$ olduğunu ve bu değer kontrol grubuna göre oldukça yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir. RVO hastalarında TK/HDL-K ve LDL-K/HDL-K oranlarının yüksek olması, bu parametrelerin daha kötü kardiyovasküler sağlık durumu ve klinik sonuçlara işaret ettiğini düşündürmektedir.

Bilindiği gibi ateroskleroz, RVO için önemli bir risk faktörüdür ve kolesterol metabolizmasındaki bozukluklar da risk teşkil etmektedir.³ HDL dışı-K'nin LDL-K'ye kıyasla arteriyel damar sertliği için daha üstün bir öngörü belirtici olduğu bildirilmiştir.³⁸ Bu nedenle, HDL dışı-K/HDL-K oranı, koroner arter hastalığının ve arteriyel damar sertliği riskinin değerlendirilmesinde sadece lipid parametrelerine göre kolay, pratik ve daha iyi sonuç veren bir parametredir.^{39,40} Bizim çalışmamızda RVO hastalarında HDL dışı-K düzeyleri ve HDL dışı-K/HDL-K oranı sağlıklı bireylere göre yüksek bulundu. Bu sonuç kuşkusuz RVO tanılı hastaların kardiyovasküler açıdan değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. Ayrıca hem diğer gözün sağlığını korumada hem de RVO'den etkilenen gözün iyileşmesinde damar sağlığının önemini göstermektedir.

Alt grup analizde SRVO grubunda hipertansiyon görülme sıklığı literatürle uyumlu olarak daha yüksek bulunmuştur.⁵ Ancak serum lipidleri açısından SRVO grubunda sadece LDL-K düzeylerinin arttığı tespit edildi. ROC analizi, TK/HDL-K ve LDL-K/HDL-K oranlarının SRVO'yu öngörmede anlamlı olduğunu ortaya koyarken, RVDO için hiçbir oran anlamlı değildi. TK/HDL-K ve LDL-K/HDL-K oranlarının SRVO'nun göstergesi olması kardiyovasküler hastalık riskinin daha yüksek olduğunu gösterebilir. SRVO ve RVDO arasındaki farkları ortaya koymak için serum lipidleri ve aterojenik indeksler hakkında daha kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır.

Framingham risk skoru, çeşitli popülasyonlarda 10 yıllık miyokard enfarktüsü veya ölüm riskini tahmin etmek için uzun yıllardır kullanılmaktadır.²⁰ Çalışmamızda Framingham risk skoru RVO hastalarında (%10,8) ve özellikle erkeklerde daha yüksekti. Benzer şekilde, bir meta-analizde, RVO'lu hastalarda 10 yıllık Framingham risk skorunun %10,1 olduğu gösterilmiştir.²⁰ Bizim çalışmamızda SRVO ve RVDO hastaları arasında Framingham risk skoru açısından anlamlı fark saptanmadı. SRVO olgularında Framingham risk skorunun biraz daha yüksek bulunmasının hipertansiyon sıklığının fazla olmasıyla ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Bir başka çalışmada, hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin sıklığı nedeniyle RVDO hastalarında 10 yıllık koroner kalp hastalığı riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.⁴¹ Çalışmamızda hem RVDO hem de SRVO'da koroner olay riski orta düzeydeydi. SRVO olgularında Framingham risk skoru farklılık gösterme

de TK/HDL-K ve LDL-K/HDL-K oranları SRVO için öngörü unsuruydu. Bu sonuçlardan da görüleceği üzere RVO hastalarının kardiyovasküler açıdan değerlendirilmesi gerekir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız RVO tanısı alan hastalarda HOMA-IR indeksini ve serum lipid oranlarını serum aterojenik indeksleri olarak değerlendiren ilk çalışmadır. Ancak, çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Örneklem büyüklüğünün küçük olması ve tek merkezli olması bunlardan en önemlileridir. Ek olarak, örneklemin hastaneye başvuran bireylerden oluşması çalışmaya yanlılık katmış olabilir. Son olarak, kesitsel çalışma tasarımı nedeniyle dislipidemi ve RVO arasında nedensellik kurulamamaktadır. Gelecekteki araştırmalar, prospektif kohort çalışmalarında RVO tedavisinin sonuçlarını inceleyerek serum lipid oranlarındaki değişikliklerin iyileşme süreci üzerindeki etkisine odaklanmalıdır.

Sonuç

Bu çalışmada RVO'nun sağlıklı bireylere göre TK/HDL-K, LDL-K/HDL-K ve HDL dışı-K/HDL-K oranlarında artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sonuçlar RVO olgularında insülin direncinin değerlendirilmesinde HOMA-IR indeksinin göz önünde bulundurulması gerektiğini düşündürmektedir. Bu bozukluklar, bu hastalarda RVO patogenezi ve buna bağlı kardiyovasküler hastalık ve inme riskine katkıda bulunabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Selçuk Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'ndan izin alındı (karar no: 2021/104, tarih: 24.02.2021).

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ş.G., Konsept: Ş.G., S.E., Dizayn: Ş.G., S.E., Veri Toplama veya İşleme: S.E., Analiz veya Yorumlama: Ş.G., S.E., Literatür Arama: Ş.G., S.E., Yazan: Ş.G., S.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Verilerin Ulaşılabilirliği: Çalışmanın bulgularını destekleyen veriler, makul talep üzerine sorumlu yazardan (S.E.) temin edilebilir.

Kaynaklar

1. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, Kowalski JW, Nguyen H, Wong TY; International Eye Disease Consortium. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010;117:313-319.
2. Wong TY, Larsen EK, Klein R, Mitchell P, Couper DJ, Klein BE, Hubbard LD, Siscovick DS, Sharrett AR. Cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion and arteriolar emboli: the Atherosclerosis Risk in Communities & Cardiovascular Health studies. *Ophthalmology*. 2005;112:540-547.
3. Hayreh SS, Zimmerman B, McCarthy MJ, Podhajsky P. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2001;131:61-77.

4. Prisco D, Marcucci R. Retinal vein thrombosis: risk factors, pathogenesis and therapeutic approach. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002;32:308-311.
5. O'Mahoney PR, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol*. 2008;126:692-699.
6. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991;14:173-194.
7. Cheung N, Klein R, Wang JJ, Cotch MF, Islam AE, Klein BE, Cushman M, Wong TY. Traditional and novel cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion: the multiethnic study of atherosclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:4297-4302.
8. Ip M, Hendrick A. Retinal Vein Occlusion Review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2018;7:40-45.
9. Ogawa O, Onuma T, Uchino H, Takayanagi Y, Tanaka Y, Yamasaki Y, Atsumi Y, Masuoka K, Kawamori R. Insulin resistance and atherosclerosis in branch retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol*. 2003;47:351-355.
10. Wu CY, Riangwiwat T, Limpruttidham N, Rattanawong P, Rosen RB, Deobhakta A. Association of retinal vein occlusion with cardiovascular events and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Retina*. 2019;39:1635-1645.
11. Kim J, Lim DH, Han K, Kang SW, Ham DI, Kim SJ, Chung TY. Retinal Vein Occlusion is Associated with Low Blood High-Density Lipoprotein Cholesterol: A Nationwide Cohort Study. *Am J Ophthalmol*. 2019;205:35-42.
12. Dodson PM, Galton DJ, Hamilton AM, Blach RK. Retinal vein occlusion and the prevalence of lipoprotein abnormalities. *Br J Ophthalmol*. 1982;66:161-164.
13. Jia L, Long S, Fu M, Yan B, Tian Y, Xu Y, Gou L. Relationship between total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio, triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio, and high-density lipoprotein subclasses. *Metabolism*. 2006;55:1141-1148.
14. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18:499-502.
15. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-1847.
16. Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol*. 1976;38:46-51.
17. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-419.
18. Gutch M, Kumar S, Razi SM, Gupta KK, Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19:160-164.
19. Bucciarelli P, Passamonti SM, Giannelli F, Artoni A, Martinelli I. Thrombophilic and cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion. *Eur J Intern Med*. 2017;44:44-48.
20. Khan Z, Almeida DR, Rahim K, Belliveau MJ, Bona M, Gale J. 10-Year Framingham risk in patients with retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis. *Can J Ophthalmol*. 2013;48:40-45.
21. Naito HK. The association of serum lipids, lipoproteins, and apolipoproteins with coronary artery disease assessed by coronary arteriography. *Ann NY Acad Sci*. 1985;454:230-238.
22. Lamarche B, Després JP, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ. Triglycerides and HDL-cholesterol as risk factors for ischemic heart disease. Results from the Québec cardiovascular study. *Atherosclerosis*. 1996;119:235-245.
23. Lemieux I, Lamarche B, Couillard C, Pascot A, Cantin B, Bergeron J, Dagenais GR, Després JP. Total cholesterol/HDL cholesterol ratio vs LDL cholesterol/HDL cholesterol ratio as indices of ischemic heart disease risk in men: the Quebec Cardiovascular Study. *Arch Intern Med*. 2001;161:2685-2692.
24. Lamarche B, Tchernof A, Mauriège P, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, Després JP. Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease. *JAMA*. 1998;279:1955-1961.
25. Bittner V, Johnson BD, Zineh I, Rogers WJ, Vido D, Marroquin OC, Bairey-Merz CN, Sopko G. The triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio predicts all-cause mortality in women with suspected myocardial ischemia: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J*. 2009;157:548-555.
26. Vega GL, Barlow CE, Grundy SM, Leonard D, DeFina LF. Triglyceride-to-high-density-lipoprotein-cholesterol ratio is an index of heart disease mortality and of incidence of type 2 diabetes mellitus in men. *J Investig Med*. 2014;62:345-349.
27. Çelik A, Gökçe SE. Atherogenic index of plasma (AIP) as a novel biomarker to predict retinal vein occlusion. *Hitit Medical Journal*. 2024;6:79-84.
28. Samimi S, Rajabzadeh S, Rabizadeh S, Nakhjavani M, Nakhaei P, Avnani FA, Esteghamati A. Atherogenic index of plasma is an independent predictor of metabolic-associated fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Eur J Med Res*. 2022;27:112.
29. Qin Z, Zhou K, Li Y, Cheng W, Wang Z, Wang J, Gao F, Yang L, Xu Y, Wu Y, He H, Zhou Y. The atherogenic index of plasma plays an important role in predicting the prognosis of type 2 diabetic subjects undergoing percutaneous coronary intervention: results from an observational cohort study in China. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19:23.
30. Shahsuvaryan ML, Melkonyan AK. Central retinal vein occlusion risk profile: a case-control study. *Eur J Ophthalmol*. 2003;13:445-452.
31. Cugati S, Wang JJ, Knudtson MD, Rochtchina E, Klein R, Klein BE, Wong TY, Mitchell P. Retinal vein occlusion and vascular mortality: pooled data analysis of 2 population-based cohorts. *Ophthalmology*. 2007;114:520-524.
32. Rapaport E, Bilheimer DW, Chobanian AV, Hajjar DP, Hawkins CM, Hutchins GM, Kris-Etherton PM, Luepker RV, McIntosh HD, Pepine CJ, Pettinger WA, Schonfeld G, Tulcin DE, Criqui MH, Gordon DJ, Austin MA, Assmann G, Heiss G, Bush TL, Paoletti R, Rudel LL, Havel RJ, Tall A, Ginsberg HN, Bradley WA, Brewer Jr B, Brunzell JD, LaRosa JC, Rossouw JE, Huttunen JK, Bachorik PS, Castelli WP, Hulley SB, Chait A, Denke MA, Wood PD, Gotto Jr AM, Schaefer EJ, Lewis B. Triglyceride, high-density lipoprotein, and coronary heart disease. *JAMA*. 1993;269:505-510.
33. Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1991;325:373-381.
34. Kinosian B, Glick H, Garland G. Cholesterol and coronary heart disease: predicting risks by levels and ratios. *Ann Intern Med*. 1994;121:641-647.
35. Achari V, Thakur AK. Association of major modifiable risk factors among patients with coronary artery disease—a retrospective analysis. *J Assoc Physicians India*. 2004;52:103-108.
36. Ghosh J, Mishra TK, Rao YN, Aggarwal SK. Oxidised LDL, HDL cholesterol, LDL cholesterol levels in patients of coronary artery disease. *Indian J Clin Biochem*. 2006;21:181-184.
37. Zhang Y, Tuomilehto J, Jousilahti P, Wang Y, Antikainen R, Hu G. Total and high-density lipoprotein cholesterol and stroke risk. *Stroke*. 2012;43:1768-1774.
38. Holewijn S, den Heijer M, Swinkels DW, Stalenhoef AE, de Graaf J. Apolipoprotein B, non-HDL cholesterol and LDL cholesterol for identifying individuals at increased cardiovascular risk. *J Intern Med*. 2010;268:567-577.
39. Kim SW, Jee JH, Kim HJ, Jin SM, Suh S, Bae JC, Kim SW, Chung JH, Min YK, Lee MS, Lee MK, Kim KW, Kim JH. Non-HDL-cholesterol/HDL-cholesterol is a better predictor of metabolic syndrome and insulin resistance than apolipoprotein B/apolipoprotein A1. *Int J Cardiol*. 2013;168:2678-2683.
40. Bittner V, Hardison R, Kelsey SE, Weiner BH, Jacobs AK, Sopko G; Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. Non-high-density lipoprotein cholesterol levels predict five-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation*. 2002;106:2537-2542.
41. Martin SC, Butcher A, Martin N, Farmer J, Dobson PM, Bartlett WA, Jones AE. Cardiovascular risk assessment in patients with retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:774-776.