

# Serum Lipid Düzeylerinin Anjiyografideki Koroner Arter Lezyonları ile İlişkisi

*Dr. Kadir Gürkan, Dr. Güvenç Yüksel, Dr. Atilla Emre, Dr. Öner Engin,  
Dr. Recep Öztürk, Dr. Ahmet Narin*

İstanbul Göğüs Kalp-Damar Cerrahisi Merkezi

Lipid fraksiyonları, koroner arter hastalığı (KAH) için risk faktörü olarak yüzyılımızın ortasından beri yoğun çalışmalara konu olmuşsa da, koroner anjiyografideki lezyonlarla ilişkileri hakkında, günümüzdeki yayınlar bile hâlâ çelişkili sonuçlar vermektedir. Bu çelişkiler muhtemelen incelenen popülasyonların, KAH tariflerinin ve kullanılan metodların değişikliğine bağlıdır.

Ülkemiz halkı için bu konuya ışık tutmak üzere, 1991 yılında hastanemize, elektif koroner anjiyografileri yapılmak üzere yatırılan 100 olgu çalışmaya alınmıştır. Anjiyografik olarak ana koroner arterlerden en az birinde  $\geq 50\%$  darlık olarak tanımlanan KAH, %54 olguda saptanmıştır. KAH-lipid fraksiyonları korelasyonuna cinsiyetin olası etkisini kaldırmak için erkekler (%74) ve kadınlar (%26) iki gruba ayrılmıştır. Total kolesterol (TC), bunun yüksek dansiteli lipoprotein kolesterole oranı (TC/HDLC) ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDLC) sadece erkek KAH olanlarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla  $p < 0.02$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ). Aynı değişkenler tutulan damar sayısı ile önemli korelasyon gösterirlerken ( $r = 0.40$ ,  $p < 0.01$ ,  $r = 0.40$ ,  $p < 0.01$ ,  $r = 0.33$ ,  $p < 0.05$ ), LDLC ayrıca lezyonların derecesi ile de ilişkili bulunmuştur ( $r = 0.29$ ,  $p < 0.05$ ). Kadınlarda ise parametrelerin KAH varlığı, lezyonların yaygınlık ve derecesi ile ilişkisi saptanamamıştır.

Daha sonra popülasyonumuzun %64'ünü teşkil eden ve TC'ü istenilen düzeylerde olan ( $\leq 200$  mg) olgularımız ayrıca incelenmiştir. Bunlar arasında KAH olanlar daha yaşlıdırlar ( $p < 0.05$ ) ve yüksek LDLC seviyelerine sahiptirler ( $p < 0.05$ ). Olguların yaşından bağımsız olarak, lezyonlu damar sayısı ile anlamlı korelasyon gösteren tek parametre ise HDLC'dür ( $r = 0.35$ ,  $p < 0.05$ ).

Sonuç olarak, Türk erkeklerinde TC, TC/HDLC ve LDLC, KAH varlığı ile HDLC ise hastalığın yaygınlığı ve belki de prognozu ile yakın ilişkilidir diyebiliriz.

CKD Cer. Derg. 1994; 2:48-53

## Relation of Lipid Fractions With Angiographic Coronary Artery Disease

Since the middle of this century, despite the enormous number of studies, the relationship of multiple lipid fractions as risk factors with coronary artery disease (CAD) has not entirely been elucidated yet. The disharmony probable has been originating from different populations, methodologies and definitions of CAD.

To enlighten this subject in Turkish population, 100 cases who were hospitalized for elective coronary angiography in 1991 were examined. CAD, defined as  $\geq 50\%$  narrowing in a major coronary artery, was present in 54% of all cases. The population was separated as male (74%) and female (26%) in order to minimize the effect of gender on the relationship of lipid fractions with CAD. Total cholesterol (TC), its ratio to high-density lipoprotein cholesterol (TC/HDLC) and low-density lipoprotein cholesterol (LDLC), correlating with CAD, showed significant elevations only in males ( $p < 0.02$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ , respectively). The same variables had significant correlations with the extent of coronary lesions ( $r = 0.40$ ,  $p < 0.01$ ,  $r = 0.40$ ,  $p < 0.01$ ,  $r = 0.33$ ,  $p < 0.05$ ) On the other hand, LDLC correlated with the severity as well ( $r = 0.29$ ,  $p < 0.05$ ). In the female group, there were no significant parameter relations with the presence of CAD, and the extent of the lesions.

64% of the total population who had desirable levels of TC ( $< 200$  mg/dl) was evaluated afterwards. From these, the ones who had CAD were found to be older ( $p < 0.05$ ) and showed high LDLC levels ( $p < 0.05$ ). Independent of the age variable, the only parameter that correlated with the number of diseased vessels was HDLC ( $r = 0.35$ ,  $p < 0.05$ ).

As a result, we conclude that in Turkish men TC, TC/HDLC, and LDLC may be measured as the predictors of CAD and low levels of HDLC suggest the extension of lesions.

GKD Cer. Derg. 1994; 2:48-53

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda total kolesterol (TC) ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDLC) seviyeleri ile koroner arter hastalığı (KAH) insidensi ve progresyonu arasındaki ilişki ortaya konmuştur<sup>(1,4)</sup>. Ayrıca yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDLC) ile KAH arasında kuvvetli bir ters ilişkinin olduğu 1970'li yıllardan beri ifade edilmiş<sup>(5,10)</sup>, muhtelif çalışmalarda bu ilişki TC ve LDLC'ünkinden daha üstün bulunmuştur<sup>(8,11,14)</sup>. Buna mukabil HDLC-KAH ilişkisinin zayıflığından da bahsedilmiştir<sup>(15,16)</sup>. Keza koroner anjiyografideki lezyonlarla HDLC düzeylerinin korelasyonunu gösteren yayınlar çoğunlukla olmasın rağmen<sup>(13,14,17,18)</sup>, aksini savunanlar da vardır<sup>(19,20)</sup>. Nitekim "British Cardiac Society" ve "European Atherosclerosis Society" tarafından rutin HDLC ölçümleri tavsiye edilmemiştir<sup>(21,22)</sup>. Tartışmalı risk faktörlerinden biri de hipertrigliseridemidir. 1987 yılında "European Atherosclerosis Society", hipertrigliserideminin ayrı bir risk faktörü olarak incelenmesi gerektiğini beyan etmiştir<sup>(23)</sup>. Türk popülasyonunda bu tartışmalı konulara ışık tutmak üzere planlanan çalışmamızda, KAH ile çeşitli lipid fraksiyonları arasındaki ilişki gözden geçirilmiştir.

#### Materyal ve Metod

Çalışmamıza, 1991 yılında elektif olarak koroner anjiyografileri yapılmak üzere hastanemize arda yatırılan 100 olgu alınmıştır. Lipid düşürücü ilaç kullananlar, 8 haftadan yakın sürede miyokard infarktüsü geçirenler, kararsız angina -pektorisi olanlar, koroner anjiyogramlarında bütün damar sistemleri iyi vizüalize olmayanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastaların koroner anjiyogramları Judkins veya Sones tekniği ile yapılmıştır. Sol koroner arter sisteminin en az 4, sağ koroner arterin ise 2 plandan sine kayıtları alınmıştır. Bu kayıtlar, Tagarno projektörünün 2 kardiyolog tarafından hastaların diğer verileri bilinmeksizin incelenmiştir. Koroner arter darlıklarının derecesi, yanındaki normal segmente 100 değeri verilerek yapılan kıyaslamayla bulunmuştur. Sol ana koroner arter (LM), son ön inen koroner arter, sirkumfleks arter ve sağ koroner arterde veya bunların ana dallarından birinde  $\geq$ %50 darlık bulunanlar KAH olarak değerlendirilmiştir. Daha sonra lezyonlu ana arterlerin her biri için 1 değeri verilerek, total koroner lezyon yaygınlık skoru elde edilmiştir (Normal koroner arterlerin skoru 0'dır).

Hastaların açlık kanları koroner anjiyografileri yapılacağı gün alınmış, TC ve TG seviyeleri enzimatik hidroliz ve Sclavo "reagent"

kullanılarak, spektrofotometrik yöntemle Hitachi 70 kimsayal analiz aygıtlarında ölçülmüştür. Sclavo çöktürücü ile elde edilen supernatanttan yine enzimatik olarak HDLC konsantrasyonları tayin edilmiştir. LDLC ölçümleri için Friedewald formülü kullanılmıştır (LDLC=TC-(HDLC+TG 0.20)).

Olgularımız koroner anjiyografilerinde lezyon olup olmamasına göre iki gruba ayrılmıştır, iki grup arasındaki yaş, TC, LDLC, HDLC, TC/HDLC oranına ait değerler arasındaki farklılık, Student t testi ile değerlendirilmiştir. Daha sonra bu değerlerin, cinsiyete göre oluşturulan alt gruplarda KAH olan veya olmayanlardaki farklılıkları incelenmiş ve nihayet TC <%200 mg olan alt gruplardaki farklılıklara bakılmıştır. Ayrıca linear regresyon analizleri yapılarak her bir parametrenin, cinsiyetten bağımsız olarak, koroner lezyonların yaygınlığı ve darlık derecesi ile bağlantısı araştırılmıştır. Gruplar arasında KAH-lipid değeri ilişkisinin yaştan bağımsızlığı, çoklu korelasyon ve regresyon analizleri yapılarak değerlendirilmiştir. p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### Bulgular

100 kişiden oluşan olgularımızın yaş, lipid profili ve koroner lezyonlarına ait bulgular Tablo 1'de verilmiştir. Hastaların %74'ü erkek (56±10 yaşlarında), %26'sı kadın (54±9 yaşlarında) olup, her iki cinse ait olguların lipid değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Erkeklere ait verilere göz attığımız zaman, KAH olan ve olmayan grupların aynı yaşlarda olduğu

**Tablo 1.** Cinsiyetlerine Göre Olguların Verileri

	Erkek	Kadın
Sayı	74	26
Yaş	56 ±10	54 ±9
TC (mg/dl)	181 ±43	192 ±36
LDLC (mg/dl)	111 ±43	124 ±32
HDLC (mg/dl)	37 ±4.5	38 ±4
TC/HDLC	5±1.7	5.2 ±1.4
TG (mg/dl)	169 ±137	158 ±63
KAH:		
-Var (%)	61	35
-Yok (%)	39	65
Lezyon yaygınlığı		
0	29	17
1	15	4
2	19	2
3	11	3
Lezyon derecesi (%)	93 ±13	90 ±9

**Tablo 2.** KAH Olan ve Olmayan Kadın ve Erkeklerin Özellikleri

KAH	Erkek		Kadın	
	VAR	YOK	VAR	YOK
Sayı	45	29	9	17
Yaş	56 ±10	56 ±10	57±10	52±9
TC (% mg)	190 ±43	164±44*	193±47	191±30
LDLC	119 ±39	97±39**	126 ±41	123±27
HDLC	37 ±5	37±4	38 ±4	38±4
TC/HDLC	5.5±1.8	4.4±1.1**	5.3 ±1.7	5±1
TG (%mg)	185 ±155	144 ±99	154 ±86	160±50

\*p&lt;0.02 \*\*p&lt;0.01

**Tablo 4.** TC<%200 mg Olan Olgularda Yaş ve Plazma Lipid Fraksiyonları

KAH	YOK	VAR
Sayı	32	33
Erkek/Kadın	22/10	27/6
Yaş	54±11	58 ±8*
TC (%mg)	159 ±41	167 ±24
LDLC (%mg)	92±31	106 ±24**
HDLC (%mg)	38 ±4	39 ±3
TC/HDLC	4.1 ±0.9	4.3 ±0.8
TG (%mg)	140 ±90	124 ±55

\*p&lt;0.05 \*\*p&lt;0.02

görülmektedir (Tablo 2). TC ve LDLC, KAH olanlarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0.02). En anlamlı farklılık da TC/HDLC oranlarındadır. Buna karşın HDLC ve TG'ler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Koroner lezyonların yaygınlığı (hasta damar sayısı) ile yaş ve diğer laboratuvar bulgularının korelasyonları incelendiği zaman en anlamlı ilişkinin TC ve TC/HDLC ile lezyonların yaygınlığı arasında olduğu görülmektedir (Tablo 3, r=0.40, <0.001). LDLC yüksekliği ile lezyonlu damar sayısı arasında da anlamlı bir pozitif ilişki vardır (r=0.29, p<0.05). HDLC ve TG'in ise KAH ile anlamlı bağlantıları saptanmamıştır. Darlıkların derecesi ile olan korelasyonlarına bakıldığı zaman ise sadece LDLC'nün anlamlı ilişki gösterdiği dikkati çekmektedir.

Kadın olgularımız incelendiği zaman, KAH olan ve olmayan grupların yaşları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 2). Erkeklerin aksine plazma lipidleri arasında da anlamlı fark yoktur. Yine aynı şekilde bu verilerin lezyonlu damar

**Tablo 3.** KAH Olan Erkek ve Kadınlarda Tutulan Damar Sayısı ve Lezyon Derecesi ile Plazma Lipid Fraksiyonlarının Korelasyonları

Cinsiyet	Erkek		Kadın	
	r=	p	r=	p
Yaş-damar sayısı	0.08	>0.5	0.30	>0.3
TC- damar sayısı	0.40*	<0.01	0.03	>0.5
LDLC- damar sayısı	0.33*	<0.05	0.06	<0.5
HDLC- damar sayısı	0.23	>0.1	0.17	>0.3
TC/HDLC- damar	0.40*	<0.01	0.14	>0.3
TG- damar sayısı	0.09	>0.3	0.07	>0.5
Yaş/darlık (%)	0.24	>0.1	0.32	>0.3
TC- darlık	0.21	>0.1	0.04	>0.5
LDLC- darlık	0.29*	<0.05	0.08	>0.5
HDLC- darlık	0.14	<0.05	0.08	>0.5
TC/HDLC darlık	0.05	>0.5	0.09	0.5
TG- darlık	0.21	>0.1	0.04	>0.5

\*Anlamlı korelasyon

**Tablo 5.** Total Kolesterolü ≤200 mg/dl Olan Olgularda Tutulan Damar Sayısı ve Lezyon Derecesi ile Plazma Lipid Fraksiyonlarının Korelasyonları

	r=	P
Yaş-damar sayısı	0.11	NS Anlamsız ilişki
TC- damar sayısı	0.13	NS
LDLC- damar sayısı	0.22	NS
HDLC- damar sayısı	-0.35*	<0.05
TC/HDLC- damar	0.17	NS
TG- damar sayısı	0.08	NS
Yaş/darlık (%)	0.28	NS
TC- darlık	0.11	NS
LDLC- darlık	0.06	NS
HDLC- darlık	0.13	NS
TC/HDLC darlık	0.05	NS
TC- darlık	0.11	NS

sayısı ve darlığın derecesi ile olan ilişkileri de anlamlı değildir.

Olgularımızın %65'inde TC<%200 mg'dir. KAH olan 33 kişinin verileri diğer 32 kişininkiler ile karşılaştırıldığında (Tablo 4), KAH olanlar daha yaşlıdır (58±8, 54±11, p<0.05) ve daha yüksek LDLC'leri vardır (106±24, 92±31, p<0.02). Bu iki grubun TC, HDLC, TC/HDLC ve TG'leri arasında anlamlı fark yoktur. Buradaki KAH olan 33 kişinin verilerinin hasta damar sayısı ve darlık derecesi ile olan korelasyonları incelendiğinde ise (Tablo 5), sadece HDLC ile tutulan damar sayısı arasında ters, anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (r=0.35, p<0.05).

## Tartışma

Son 3 dekatta KAH risk faktörlerini tanıma büyük mesafeler alınmıştır. 1960'lı yılların sonunda KAH ve akciğer kanserini önleme amacıyla sigaraya karşı başlatılan propagandanın sonra, 1970'li yıllarda hipertansiyon önemli risk faktörü olarak ilgi alanı bulmuştur. Son dekatta ise hiperkolesterolemi ve kolesterol düşürücü ilaçlar yoğun çalışmaların konusu olmuştur.

Çalışmamızda anjiyografik olarak tanı konan KAH ile serum lipid düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir.

KAH olan ve olmayan grupların lipid değerlerine cinsiyetin etkisi araştırıldığında, erkek popülasyonda TC, LDLC ve TC/HDLC'ün KAH ile anlamlı ilişkileri mevcutken, kadın hastalarda bütün parametreler KAH ile ilişkisiz görünmektedir (Tablo 2). Birçok çalışmada yaş, parametrelerin anlamlılıklarını etkileyen faktör olmakla beraber bizim çalışmamızdaki kadın ve erkek KAH'lı grupların yaşları arasında belirgin farklılık yoktu. Dolayısıyla bu farklılığın sebeplerinden biri, çalışmamızdaki KAH'lı kadın olguların düşük sayısı olabilir. Daha önceki çalışmalarda ise kadınların yaş<sup>(3)</sup>, HDLC<sup>(6,914)</sup> ve TG'ler<sup>(18,24,25)</sup> bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır.

Stamler, TC yüksekliğini nekropsideki koroner ateroskleroz şiddeti ile doğru orantılı bulmuştur<sup>(26)</sup>. MRIFT çalışması, bu ilişkisi ortaya koyan mega epidemiyolojik çalışmalardan biridir<sup>(27)</sup>. LDLC de HDLC ile beraber KAH ile en ilişkili lipid risk faktörü olarak söylenmiştir<sup>(18)</sup>. Çalışmamızda, KAH'lı popülasyonun çoğunluğunu teşkil eden erkekler arasında da bunlara benzer şekilde TC, LDLC, anlamlı olarak yüksektir ve tutulan damar sayısı, yaştan bağımsız olarak, direkt bağıntılıdır. Ayrıca LDLC, lezyon derecesi ile korelasyon gösteren tek parametre olarak dikkati çekmektedir.

HDLC, çalışmamızdaki KAH'lı grupta kadın ve erkeklerde, ne KAH varlığı ile, ne de lezyonların yaygınlığı ve derecesi ile ilişkili gibi gözükmemekte, TC/HDLC'ün KAH'lı erkeklerdeki anlamlı yüksekliği ve tutulan damar sayısı ile korelasyonu ise TC'ün etkisindedir kanısını uyandırmaktadır. Yapılan çalışmalarda HDLC için benzer sonuçlara varılmışsa da<sup>(15,16,20,21,24)</sup> aksini savunanlar da çoğunluktadır<sup>(5,14,17,18)</sup>. Çok yeni bir çalışmada ise HDLC-2 subfraksiyonunun en iyi KAH prediktörü olduğu söylenmiştir<sup>(28)</sup>. Muhtelif çalışmalar arasındaki farklılıklar, Romm'a göre seçilen popülasyonların, KAH tarifinin ve metodların değişikliğinden dolayıdır<sup>(13)</sup>.

TC'e karşı HDLC'ü ön plana alan çalışmaları savunanların başlıca itiraz noktaları, TC'ü normal sınırlar içinde olan popülasyonlarda da KAH'ın azımsanmayacak oranda olması ve HDLC-KAH ilişkisinin bunlarda kuvvetli olarak devam etmesidir<sup>(12,14,28)</sup>. Romm'un çalışmasında KAH olanların %34'ünde TC<%200 mg bulunmuş, bunlarda yaş ve cinsiyete bağlı olmaksızın hastalığın yaygınlığı ve derecesi ile korelasyon gösteren tek lipid fraksiyonu olarak HDLC gösterilmiştir<sup>(13)</sup>.

Ülkemiz için durum biraz değişiklik arz etmektedir. Kuzey Amerika, Kuzey ve Orta Avrupa Ülkeleri, Avustralya ve Yeni Zelanda'da ortalama TC seviyeleri %220-280 mg arasında değişirken, Akdeniz Ülkeleri'nde bu oran %180-200 arasındadır<sup>(29)</sup>. Onat ve ark'nın çalışmaları, ülkemizdeki standartların Akdeniz Ülkeleri kategorisine soku labileceğini göstermektedir<sup>(30,31)</sup>. Bizim çalışmamızdaki değerler de bunları doğrular yöndedir. TC<%200 mg olanlara baktığımızda, bunların tüm olgularda %65, KAH olanlarda %61 gibi bir ekseriyeti teşkil ettiği görülmektedir. Bu nedenle bu olgular tekrar incelemeye tabi tutulmuşlardır. KAH olanlarda yaş anlamlı olarak yüksek iken ( $p<0.05$ ), LDL yine KAH'lı grupta belirgin olarak yüksektir ( $p<0.02$ ). Diğer çalışmaların aksine HDLC ile KAH varlığı arasında ilişki gösterilmemiştir. Üstelik bu gruplarda beklenenin aksine HDLC değerleri daha düşük bulunmamıştır. Sonuçta, HDLC tayinlerinin rutin olarak bakılmasını önermeyen, ya da TC'ü düşük olan popülasyonlarda HDLC'ün yanıltıcı olacağını söyleyenlerle aynı neticelere vardığımız görülmektedir<sup>(21,22,32,35)</sup>. Buna karşılık TC<%200 mg olan KAH popülasyonunda, tutulan damar sayısı ile anlamlı korelasyon gösteren ( $r=0.35$ ,  $p<0.05$ ) tek lipid fraksiyonu olarak, HDLC karşımıza çıkmaktadır. Bu bağıntı, olguların yaşına da bağımlı değildir.

Bazı çalışmalarda TG'ler, özellikle de kadınlar ve Tip II diabetes mellitusu olanlarda, KAH ile ilişkili bulunmuşsa da<sup>(18,23,25,36)</sup> bizim çalışmamızda hiçbir grup veya alt gruplarda, bağımlı veya bağımsız olsun, KAH ile anlamlı değişiklik ve korelasyon göstermemiştir.

Çalışmamızda kesin yargıya varmak için olgu sayısı belki yetersizdir. Risk etkenlerinin multifaktöryel olmasına karşın lipid değerlerinin, sadece yaş ve cinsiyete göre olan değişikliklerinin KAH ile çoklu korelasyonu incelenmiştir. Ayrıca diüretik, beta bloker gibi lipid düzeylerine etki edebilecek ilaçların etkileri ihmal edilmiştir. Sonuç olarak, yukarıda belirttiğimiz eksik noktalara karşılık, toplumumuzdaki lipid düzeylerinin, Akdeniz Ülkeleri için verilen sınırlarda

olduğunu, erkek popülasyonda KAH lezyonlarının varlığı, yaygınlık ve şiddeti ile (belki de KAH prognozu ile) en ilişkili lipid fraksiyonun LDLC olduğunu söyleyebiliriz. HDLC'ün, TC'ü  $< 200$  mg olan KAH'lı popülasyonda koroner arter lezyonları ile anlamlı negatif bağıntı göstermesi de diğer bir ilginç sonuçtur. Bu iddiaların kesinleşmesi veya reddi için çalışmaların sürdürülmesi gereklidir.

## Kaynaklar

1. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM: Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease; the Framingham Study. *Ann Intern Med* 74:1,1971.
2. Brensike JF, Levy RI, Kelsey LF, et al: Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary arteriosclerosis: results of the NHBLI Type II Coronary Intervention Study. *Circulation* 69:313, 1984.
3. Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results: II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 251:365,1984.
4. American Heart Association and National Heart, Lung, and Blood Institute: The cholesterol facts: a summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. *Circulation* 81:1721,1990.
5. Miller GJ, Miller NE: Plasma high density lipoprotein concentration and development of ischaemic heart disease. *Lancet* 1:16,1975.
6. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, et al: incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: the Framingham Study. *JAMA* 256:2835, 1986.
7. Watkins LO, Neaton JD, Kuller LH, for the MRFIT Research Group: Racial differences in high-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease incidence in the usual-care group of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Cardiol* 557:538, 1986.
8. Brunner D, Weisbort J, Meshulam N, et al: Relation of serum total cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol percentage to the incidence of definite coronary events: twenty-year follow-up of the Donob-Tel Aviv Prospective Coronary Artery Disease Study. *Am J Cardiol* 59:1271,1987.
9. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al: High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation* 79:8,1988.
10. Gordon DJ, Rifkind BM: High-density lipoprotein - the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med* 321:1311,1989.
11. Manninen V, Elo MO, Frick MH, et al: Lipoprotein alterations and decline in the incidence of coronar; heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA* 260:641,1988.
12. Miller M, Mead LA, Kwiterovich PO, Pearson TA: Dyslipidemias with diserable plasma total cholesterol levels and angiographically demonstrated coronary artery disease. *Am J Cardiol* 65:1,1990.
13. Rom PA, Green CE, Reagan, Rackley CE: Relation of serum lipoprotein cholesterol levels to presence and severity of angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol* 67:479,1991.
14. French JK, Elliot JM, Willians BF, et al: Association of angiographically detected coronary artery disease with low levels of high-density lipoprotein cholesterol and systemic hypertension. *Am J Cardiol* 71:505, 1993.
15. Keys A: Alpha lipoprotein (HDL) cholesterol in the serum and risk of coronary heart disease. *Lancet* 2:603,1980.
16. Pocock SJ, Shaper AG, Phillips AN, Walker M, Whitehead TP: High density lipoprotein cholesterol is not a major risk factor for ischaemic heart disease in British men. *Br Med J* 292:515,1986.
17. Jenkins PJ, Harper R W, Nestel PJ: Severity of coronary atherosclerosis related to lipoprotein concentration. *Br Med J* 2:388,1978.
18. Dahlen GH, Guyon JR, Attar M, et al: Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation* 74:758,1986.
19. Whayne TF, Alaupovic P, Curry MD, et al: Plasma apolipoprotein B and VLDL, LDL and HDL - cholesterol as risk factors in the development of coronary artery disease in male patients examined by angiography. *Atherosclerosis* 39:411,1981.
20. Holmes DR Jr, Elveback LR, Frye RL, et al: Association of risk factor variables and coronary artery disease documented with angiography. *Circulation* 63:293,1981.
21. British Cardiac Society Working Group on Coronary Prevention: Conclusions and recommendations. *Br Heart J* 57.-188,1987.
22. Study Group, European Atherosclerosis Socitey: The recognition and management of hyperlipidemia in adults: a policy statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 9:571,1988.
23. Study Group, European Atherosclerosis Socitey: Strategies for the prevention of coronary heart disease. A policy statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 8:77,1987.
24. Readon MF, Nestel PJ, Craig IH, Harper RW: Lipoprotein predictors of the severity of coronary artery disease in men and women. *Circulation* 71:881, 1985.
25. Castelli WP: The triglyceride issue: a view from Framingham. *Am Heart J* 112:432,1986.
26. Stamler J: Epidemiology, established majör risk factors, and the primary prevention of coronary heart disease. Parmley WW, Chatterjee K (eds). *Cardiology* Vol 2. Philadelphia, J.B. Lippincott Company. Chapter 1, p.1 1988.
27. Stamler J, Wentword D, Neaton JD, for the MRIFT Cooperative Research Group: Is the relationship between serum cholesterol and risk of death from coronary artery disease continuous and graded; Findings on the 356, 222 primary screens of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRIFT). *JAMA* 256:2823,1986.

28. Drexel H, Amann FW, Rentsch K, et al: Relations of the level of high-density lipoprotein subfractions to the presence and extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 70:436,1992.
29. Mahley RW, Persot TP: Lipid abnormalities: mechanisms, clinical classifications, and management. Parmley WW, Chatterjee K (eds). *Cardiology Vol 2*. Philadelphia, J. B. Lippincott Company, 1988. Chapter 2, p.1
30. Onat A, Şurdum-Avcı G, Şenocak M ve ark: Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması: 2. İstanbul'da alınan sonuçlar (Türk Kardiyoloji Derneği ve T.C. Sağlık Bakanlığı Ortak Taraması). *Türk Kardiyol Dem Arş* 19:16, 1991.
31. Onat A, Şurdum-Avcı G, Şenocak M ve ark: Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması: 4. Kanda kolesterol ve trigliserid düzeyleri. *Türk Kardiyol Dem Arş* 19:88,1991.
32. Shepherd J, Betteridge DJ, Durrington P, et al: Strategies for reducing coronary heart disease and desirable limits for blood lipid concentrations: guidelines of the British Hyperlipidemia Association. *Br Med J* 295:1245,1987.
33. British Cardiac Society Working Group on Coronary Prevention: Conclusions and recommendations. *Br Heart J* 57:188,1987.
34. The Expert Panel: Reprint of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *Arch Intern Med* 148:36,1988.
35. National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop, October 1988: Recommendations regarding public screening for measuring blood cholesterol. *Arch Intern Med* 149:1650,1989.
36. Manninen V, Tenkanen L, Miettinen M, et al: Joint effects of serum triglycerids and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study- implications for treatment. *Circulation* 85:37,1992.
37. Assman G, Schulte H: Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerids to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). *Am J Cardiol* 70:77,1992.