

Yüksek Dansiteli Lipoprotein Dışı Kolesterolün Klinik Kullanımı

CLINICAL UTILITY OF NON-HIGH DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL

Adnan GÖKÇEL*, Mehmet BALTALI**, Yüksel GÜMÜRDÜLÜ***, Akatlı Kürşad ÖZŞAHİN****, Nilgün GÜVENER*, Neslihan Başçıl TÜTÜNCÜ*

* Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji BD,
** Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,
*** Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD,
**** Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği AD, ANKARA

Özet

Amaç: Plazma lipoproteinlerine bağlı aterosklerotik vasküler hastalığın riskini değerlendirmek için aterojenik özellikteki bütün plazma lipoproteinlerinin toplu olarak ele alınması büyük önem kazanmaktadır. Son zamanlarda tıbbi araştırmalarda yüksek dansiteli lipoprotein dışı (HDL dışı) kolesterolün bildiriminin yaygınlık kazanmaya başlaması nedeni ile HDL dışı kolesterolün klinik kullanımındaki yerini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal-Metod: Başkent Üniversitesi Endokrinoloji, Kardiyoloji ve İç Hastalıkları polikliniklerine müracaat eden ve tiroid fonksiyon testleri normal olan, karaciğer ve renal hastalığı bulunmayan ve antilipidemik ilaç kullanmayan 433 hastanın lipid profilleri değerlendirildi.

Bulgular: Erkeklerin HDL kolesterolü ve diabetik hastaların lipoprotein (Lp) (a) seviyeleri anlamlı olarak daha düşük bulundu. Koroner arter hastalığı (KAH) olan hastaların yaşı ve Lp(a) seviyesi normallere göre daha yüksek iken, HDL kolesterol seviyesi ise düşük bulundu. HDL dışı kolesterol ile LDL kolesterol arasında ileri derecede korelasyon vardı ve diabetik ve KAH olanlarda bu korelasyon normal gruptan daha yüksek bulundu. HDL dışı kolesterol seviyesi LDL kolesterolden ortalama 32 mg/dl daha yüksek olarak tespit edildi. Trigliserid seviyesi ≥ 400 mg/dl olan grupta HDL dışı kolesterol ile total kolesterol ve apolipoprotein B arasında, trigliserid seviyesi < 400 mg/dl olan grupta kıyaslandığında daha yüksek korelasyon gözlemlendi. Erkek cinsiyet, yaş, ve düşük HDL kolesterol KAH için risk faktörleri olarak tespit edildi.

Sonuç: Açlık gerektirmediği, trigliserid seviyesi ≥ 400 mg/dl iken de geçerli olduğu ve bütün aterojenik lipoproteinleri kapsadığı için en azından bazı spesifik durumlarda HDL dışı kolesterolün kullanılması daha pratik, bilgilendirici ve geçerli olabilir.

Anahtar Kelimeler: HDL dışı kolesterol, Koroner arter hastalığı, Diabetes mellitus, Dislipidemi

T Klin Kardiyoloji 2002, 15:165-169

Summary

Purpose: Total detection of all plasma lipoproteins which have atherogenic properties has been considered vastly in order to evaluate the risk of the atherosclerotic vascular diseases due to plasma lipoproteins. In the recent years, reports on non-HDL cholesterol in medical literature have gained more importance, therefore, we aimed to evaluate the clinical utility of non-HDL cholesterol.

Material and Method: Lipid profiles of 433 patients with normal thyroid function, without liver and renal disease, and antilipidemic medication, who registered to the Baskent University Endocrinology, Cardiology and Internal Medicine outpatient clinics, were evaluated.

Results: The high density lipoprotein (HDL) cholesterol levels of males and the lipoprotein (Lp) (a) values of patients with diabetes mellitus (DM) were found to be significantly lower. The Lp (a) values and the age of patients with coronary artery disease (CAD) were higher than those without CAD, whereas cholesterol levels were lower than in the same group. There was an important correlation between the non-HDL cholesterol and the low density lipoprotein (LDL) cholesterol, and this correlation was higher in patients with CAD and DM. Mean non-HDL cholesterol level was 32 mg/dl higher than LDL cholesterol level. There was a higher correlation between non-HDL cholesterol and total cholesterol, and apolipoprotein B in group, which has a triglyceride level greater than 400 mg/dl when compared to the group with level less than 400 mg/dl. Male gender, age, and low HDL-cholesterol levels were found to be risk factors for CAD.

Conclusion: The use of non-HDL cholesterol can be more practical, informing and useful as there is no need for fasting, valuable when triglyceride levels higher than 400 mg/dl and as it includes all atherogenic lipoproteins.

Key Words: Non-HDL cholesterol, Koroner artery disease, Diabetes mellitus, Dyslipidemia

T Klin J Cardiol 2002, 15:165-169

Apolipoprotein B (apo B) içeren plazma lipoproteinleri aterojenik olarak kabul edilirken, apo B içermeyen yüksek dansiteli lipoprotein

(HDL) kolesterol antiaterojenik olarak kabul edilir (1). Klinik lipidolojide, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, plazma lipoproteinlerine bağlı

aterosklerotik vasküler hastalığın riskini değerlendirmede altın standart olarak kabul edilmiştir (2). Bazı çalışmalarda, yüksek koroner arter hastalığı (KAH) riski olan hastalarda LDL kolesterol düzeyi uygun tedavi ile düşürüldüğü halde hala fatal ve nonfatal KAH görülebildiği tespit edilmiştir (3). Bu nedenle, plazma lipoproteinlerine bağlı aterosklerotik vasküler hastalığın riskini değerlendirmek için aterojenik özellikteki bütün plazma lipoproteinlerinin toplu olarak ele alınması büyük önem kazanmaktadır. Yüksek dansiteli lipoprotein dışı (HDL dışı) kolesterolün klinik kullanımı Havel, Rapaport ve Frost tarafından önerilmiştir (2,4,5). Tıbbi araştırmalarda HDL dışı kolesterolün bildirim çeşitli nedenlerle yaygınlık kazanmaya başlamıştır (6-11). HDL dışı kolesterolün kullanımı pratik ve teorik olarak bazı avantajlar sağlar. Birincisi, total kolesterol ve HDL kolesterol normal bir yemekten sonra çok az değişir ve bu nedenle açlığa gerek yoktur. İkincisi, her iki parametreye direkt olarak ölçülebilmektedir; açlık ve alkolden etkilenen trigliseridin ölçülmesine ve indirekt olarak LDL kolesterolün hesaplanmasına gerek yoktur. Üçüncüsü, trigliserid seviyesi ≥ 400 mg/dl olduğu zaman LDL kolesterol hesaplanamamaktadır. Dördüncüsü, ve en önemlisi, aterojenik potansiyeli olan bütün lipoproteinleri kapsamaktadır.

HDL dışı kolesterolün kullanımının giderek yaygınlaşmasına rağmen, bugüne kadar ülkemizde yapılan, klinik kullanımı ve LDL kolesterolün hangi seviyelerine denk geldiğine dair bir çalışmaya rastlanılamamıştır. Bu çalışmada Başkent Üniversitesi Endokrinoloji, Kardiyoloji ve İç Hastalıkları polikliniklerine müracaat eden hastaların lipid profilleri ve HDL dışı kolesterolün klinik kullanımındaki yeri değerlendirildi.

Materyal ve Metod

Çeşitli nedenlerle Başkent Üniversitesi Endokrinoloji, Kardiyoloji ve İç Hastalıkları polikliniklerine müracaat eden yaş ortalaması 55.09 ± 0.41 (37-80) yıl, tiroid fonksiyon testleri normal olan, karaciğer ve renal hastalığı bulunmayan ve antilipidemik ilaç kullanmayan 433 hastanın lipid profilleri değerlendirildi. Hastaların bazal özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri

Parametreler	Ortalama \pm SE
Yaş (yıl)	55.09 \pm 0.41
Total kolesterol (mg/dl)	209.13 \pm 2.14
HDL kolesterol (mg/dl)	45.15 \pm 0.66
HDL dışı kolesterol (mg/dl)	163.70 \pm 2.13
LDL kolesterol (mg/dl)	128.45 \pm 1.85
VLDL kolesterol (mg/dl)	31.67 \pm 0.74
Trigliserid (mg/dl)	175.55 \pm 5.87
Lp (a) (mg/dl)	30.59 \pm 1.39
Apo A1 (mg/dl)	132.46 \pm 1.99
Apo B (mg/dl)	114.12 \pm 2.48
HDL kolesterol	: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol
HDL dışı kolesterol	: Yüksek dansiteli lipoprotein dışı kolesterol
LDL kolesterol	: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
VLDL kolesterol	: Çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
Lp (a)	: Lipoprotein (a)
Apo A1	: Apolipoprotein A1
Apo B	: Apolipoprotein B

Sekiz-on iki saatlik açlık sonrası venöz kan alınarak total kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid seviyeleri, kalorimetrik yöntem ile Cobas Mira Plus otoanalizör (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) kullanılarak ölçüldü. LDL kolesterol ve VLDL kolesterol seviyeleri Friedewald formülü ile hesaplanmıştır (12). Trigliserid düzeyi ≥ 400 mg/dl olan vakalarda LDL kolesterol ve VLDL kolesterol hesaplanmadı. HDL dışı kolesterol seviyesi, total kolesterolden HDL kolesterol seviyesi çıkarılarak hesaplandı. Apolipoprotein (Apo) A1, Apo B, ve lipoprotein (Lp)(a) immunoturbidimetrik yöntem ile Roche/Hitachi 912 otoanalizör (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) kullanılarak ölçüldü.

İstatistiksel analiz için, uygun olan yerde bağımsız *t* testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. İstatistiksel ortalamalar, ortalama \pm standart hata (SE) olarak verilmiştir. Linear regresyon modelleri, bütün hastalar, ve cinsiyet, diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı için ayrı ayrı hesaplanmıştır. Ayrıca LDL kolesterol ve HDL dışı kolesterol seviyeleri arasındaki ilişkinin hesaplanmasında da linear regresyon modeli kullanılmıştır. National Cholesterol Education Program (NCEP) tedavi logaritmasına göre önemli olan 4

değişik LDL kolesterol seviyesi (100, 130, 160, ve 190 mg/dl) için denk gelen HDL dışı kolesterol seviyesi hesaplanmıştır (13). KAH için risk faktörlerini belirlemek için logistic regresyon analizi kullanıldı.

Sonuçlar

433 hastanın 261 tanesi kadın (54.74±0.49 yıl) 172 tanesi erkekti (55.62±0.70 yıl). Erkeklerin HDL kolesterolü kadınlara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (41.81±0.88'e karşın 47.34±0.91 mg/dl; p<0.0001). 204 hasta nondiyabetik iken 229 hastada tip 2 diabetes mellitus (DM) vardı. Diyabetik hastaların Lp(a) seviyeleri (27.41±1.79'e karşın 33.50±2.07 mg/dl; p<0.03) nondiyabetiklere göre anlamlı olarak düşük bulundu. KAH olan 95 hastanın yaşı (58.69±0.83'e karşın 54.09±0.45 yıl; p<0.0001) ve Lp(a) seviyesi (36.27±3.25'e karşın 28.84±1.50 mg/dl; p<0.03) KAH olmayan 338 hastaya göre daha yüksek iken, HDL kolesterol seviyesi (40.54±1.55'e karşın 46.44±0.71 mg/dl; p<0.0001) ise anlamlı olarak düşük bulundu.

Beklenildiği gibi, HDL dışı kolesterol ile LDL kolesterol arasında ileri derecede korelasyon vardı (uyarlanmış r^2 kadında=0.87; p<0.0001, erkeklerde=0.77; p<0.0001). Tip 2 DM (uyarlanmış r^2 =0.81'e karşın 0.85; p<0.0001) ve KAH (uyarlanmış r^2 =0.82'e karşın 0.87; p<0.0001) olan hastalarda HDL dışı kolesterol ile LDL kolesterol arasında, DM ve KAH olmayan gruba göre daha yüksek korelasyon gözlemlendi. Klinisyenler tarafından daha iyi bilinen LDL kolesterol seviyelerine denk gelen HDL dışı kolesterol seviyelerini tespit etmek için trigliserid seviyesi < 400 mg/dl olan hastalarda, NCEP tedavi logaritmasına göre önem arz eden 4 değişik LDL kolesterol düzeyi için regresyon analizi uyguladık (Tablo 2). HDL dışı kolesterol seviyesi LDL kolesterolden ortalama 32 mg/dl daha yüksek olarak tespit edildi.

LDL kolesterol seviyesini hesaplayamadığımız, trigliserid seviyesi ≥ 400 mg/dl olan grupta HDL dışı kolesterol ile total kolesterol ve apo B arasında, trigliserid seviyesi < 400 mg/dl olan grupta kıyaslandığında daha yüksek korelasyon gözlemlendi (Tablo 3).

Tablo 2. National Cholesterol Education Program (NCEP) tarafından tespit edilen LDL kolesterol seviyelerine denk gelen HDL dışı kolesterol seviyeleri

LDL Kolesterol (mg/dl)	HDL dışı Kolesterol (mg/dl)
100	132.56
130	162.20
160	191.84
190	221.48

LDL kolesterol : Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
HDL dışı kolesterol : Yüksek dansiteli lipoprotein dışı kolesterol

Tablo 3: Trigliserid düzeyi < 400 mg/dl ve ≥ 400 mg/dl olan gruplarda HDL dışı kolesterol ile total kolesterol ve apolipoprotein B arasındaki korelasyon

	Total kolesterol ile korelasyon (uyarlanmış r^2)	Apolipoprotein B ile korelasyon (uyarlanmış r^2)
TG < 400 mg/dl	0.89	0.47
TG ≥ 400 mg/dl	0.99	0.97

HDL dışı kolesterol : Yüksek dansiteli lipoprotein dışı kolesterol

Logistic regresyon analizinde, erkek cinsiyet (p=0.031), yaş (p=0.0001), ve düşük HDL kolesterol (p=0.039) KAH için risk faktörleri olarak tespit edildi.

Tartışma

Erkeklerin HDL kolesterol seviyesi, diğer çalışmalarda olduğu gibi kadınlara göre anlamlı olarak düşük bulundu (14). Diyabetik hastaların Lp(a) seviyesi nondiyabetiklere göre düşük bulundu. Diyabetik hastalarda ateroskleroz oluşumunda Lp(a)'nın rolü kesin olarak belirgin değildir. KAH ile Lp(a) arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalarda da ortaya çelişkili sonuçlar çıkmıştır ve halen diyabetik hastalarda KAH ile Lp(a) arasındaki ilişki ile ilgili uzun dönemli prospektif çalışma yoktur (14-19). Bu çalışmada, KAH olan hastaların yaşı ve Lp(a) seviyesi KAH olmayanlara göre daha yüksek iken, HDL kolesterol anlamlı olarak düşük bulundu. Ayrıca, erkek cinsiyet, yaş, ve düşük HDL kolesterol KAH için risk faktörleri olarak tespit edildi. Bu bulgulara daha önceki çalışmaları onaylamaktadır (15,20).

Bu çalışmadaki ana amacımız HDL dışı kolesterol ile KAH riskinin değerlendirilmesinde bütün klinisyenler tarafından kullanılan LDL kolesterol arasındaki korelasyonu belirlemek ve bu parametreyi kullanmak isteyen araştırmacı ve klinisyenler için LDL kolesterol seviyelerine denk gelen HDL dışı kolesterol düzeylerini tespit etmektir. Beklenildiği gibi her iki cinsiyette de iki parametre arasında ileri derecede korelasyon tespit edildi. Hatta tip 2 DM ve KAH olan gruplarda bu korelasyon normal gruba göre daha da yüksek bulundu. Daha önce de belirtildiği gibi HDL dışı kolesterol ile bütün aterosjenik lipoproteinler değerlendirilmektedir (4,21). Bununla birlikte HDL dışı kolesterol KAH için LDL kolesterolden daha güçlü bir belirleyicidir (21).

Diğer çalışmalarda, primer ve sekonder korumada risk değerlendirmesi için, LDL kolesterol yerine HDL dışı kolesterol kullanılacağı zaman, HDL dışı kolesterolün LDL kolesterol seviyesinden 30 mg/dl daha yüksek olduğu gösterilmiştir (1,2,4). Bizim çalışmamızda, HDL dışı kolesterol LDL kolesterolden 32 mg/dl daha yüksek bulundu.

LDL kolesterol, trigliserid seviyesi < 400 mg/dl iken total kolesterol ile ileri derecede korelasyon gösterir, fakat daha hipertrigliseridemik vakalarda bu korelasyon bozulurken, HDL dışı kolesterol bütün trigliserid seviyelerinde yüksek korelasyon gösterir (2). Hatta bizim çalışmamızda trigliserid seviyesi ≥ 400 mg/dl olan vakalarda total kolesterol ve apo B ile HDL dışı kolesterol arasında daha yüksek korelasyon gözlemlendi. Trigliseridlerin ateroskleroz için bağımsız risk faktörü olduğu şimdi daha da iyi anlaşılmaktadır (1,15,22). Trigliseridler LDL kolesterol ve HDL kolesterole göre daha değişken olduğu ve HDL kolesterol ile kuvvetli ters ilişkisi nedeni ile bu ikisinin birlikte multivariate analizde kullanılması nedeni ile trigliseridlerin tek ölçümünün risk analizi için kullanımını sakıncalıdır. Lezyon gelişimi ve klinik sonuçlarla ilgili prospektif çalışmalar, trigliseridlerden zengin lipoproteinlerin ateroskleroz için risk faktörü olarak, LDL kolesterolle beraber veya bazı durumlarda LDL kolesterol yerine kullanılması gerektiğini göstermektedir (23,24). Ayrıca, özellikle hafif yükselmiş LDL

kolesterol, düşük HDL kolesterol ve hipertrigliseridemiden oluşan multipl dislipoproteineminin aterosklerotik hastalık için LDL kolesterolden daha yüksek rölatif risk olduğu kesin olarak tespit edilmiştir (4,24). Bu multipl dislipoproteinemi genellikle, santral obezite, insülin direnci, hipertansiyon, ve/veya tip 2 DM'den oluşan metabolik sendromda görülür. Bazı çalışmalar, apo B konsantrasyonunun KAH için LDL kolesterolden daha önemli risk faktörü olduğunu göstermiştir (25). Beklenildiği gibi, apo B seviyesi ile HDL dışı kolesterol arasında yüksek korelasyon vardır. Aterosjenik risk faktörü olarak, dislipoproteineminin değerlendirilmesi basit, kesin ve ucuz olmalıdır. HDL dışı kolesterol ile bütün aterosjenik lipoproteinlerin beraber değerlendirilmesi bu kriteri şu andaki mevcut NCEP logaritmasına göre daha iyi sağlayabilir. Systolic Hypertension in the Elderly Program'da, plazma trigliserid konsantrasyonu LDL ve HDL kolesterol ile birlikte değerlendirildiğinde KAH için bağımsız risk faktörü iken HDL dışı ve HDL kolesterol ile birlikte değerlendirildiği zaman bu özellik gözlenmemiştir (7).

KAH'nın önlenmesinde, tespit ve tedavisinde yaygın olarak LDL kolesterolün kullanılmasına karşın, yukarıda tartışıldığı gibi bu ölçümün etkinliğini sınırlayan bazı durumlar mevcuttur. Açlık gerektirmediği, trigliserid seviyesi ≥ 400 mg/dl iken geçerli olduğu ve bütün aterosjenik lipoproteinleri kapsadığı için bazı spesifik durumlarda HDL dışı kolesterolün kullanılması daha pratik, bilgilendirici ve geçerli olabilir. HDL dışı kolesterol ile KAH arasındaki ilişkiyi daha da pekiştirmek için uzun süreli, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Ballantyne CM, Grundy SM, Oberman A, Kreisberg RA, Havel RJ, Frost PH, Haffner SM. Hyperlipidemia: Diagnostic and therapeutic perspectives. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2089-104.
2. Frost PH, Havel RJ. Rationale for use of non-high-density lipoprotein cholesterol rather than low-density lipoprotein cholesterol as a tool for lipoprotein cholesterol screening and assessment of risk and therapy. *Am J Cardiol* 1998; 81:26B-31B.
3. Ferguson EE Jr. Preventing, stopping or reversing coronary artery disease: triglyceride-rich lipoproteins and associated lipoprotein and metabolic abnormalities: the need for recognition and treatment. *Dis Mon* 2000; 46:421-503.

4. Havel RJ, Rapaport E. Management of primary hyperlipidemia. *N Engl J Med* 1995; 332:1491-8.
5. Havel RJ. Plasma triglycerides and the clinician: time for reassessment. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1258-9.
6. Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* 1996; 276:875-81.
7. Frost PH, Davis BR, Burlando AJ, Curb JD, Guthrie GP Jr, Isaacsohn JL, Wassertheil-Smoller S, Wilson AC, Stamler J. Serum lipids and incidence of coronary heart disease. Findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *Circulation* 1996; 94:2381-8.
8. Lehto S, Ronnema T, Haffner SM, Pyorala K, Kallio V, Laakso M. Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM. *Diabetes* 1997; 46:1354-9.
9. Winkleby MA, Kraemer HC, Ahn DK, Varady AN. Ethnic and socioeconomic differences in cardiovascular risk factors: findings for women from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *JAMA* 1998; 280:356-62.
10. Winkleby MA, Robinson TN, Sundquist J, Kraemer HC. Ethnic variation in cardiovascular disease risk factors among children and young adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *JAMA* 1999; 281:1006-13.
11. Rainwater DL, McMahan CA, Malcom GT, Scheer WD, Roheim PS, McGill HC Jr, Strong JP. Lipid and apolipoprotein predictors of atherosclerosis in youth: apolipoprotein concentrations do not materially improve prediction of arterial lesions in PDAY subjects. *The PDAY Research Group. Arterioscler Tromb Vasc Biol* 1999; 19:753-61.
12. Friedewald W, Levy R, Fredrickson D. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma with use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18:499-502.
13. National Cholesterol Treatment Program. Second report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994; 89:1329-45.
14. Paultre F, Pearson TA, Weil HFC, Tuck CH, Myerson M, Rubin J, Francis CK, Marx HF, Philbin EF, Reed RG, Berglund L. High levels of Lp (a) with a small Apo (a) isoform are associated with coronary artery disease in African American and white men. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2000; 20:2619-24.
15. Abu-Lebdeh HS, Hodge DO, Nguyen TT. Predictors of macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:707-12.
16. Nguyen TT, Ellefson RD, Hodge DO, Bailey KR, Kottke TE, Abu-Lebdeh HS. Predictive value of electrophoretically detected lipoprotein (a) for coronary heart disease and cerebrovascular disease in a community-based cohort of 9936 men and women. *Circulation* 1997; 96:1390-7.
17. Stein JH, Rosenson RS. Lipoprotein Lp(a) excess and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1997; 157:1170-6.
18. Marcovina SM, Albers JJ, Jacobs DR Jr, Perkins LL, Lewis CE, Howard BV, Savage P. Lipoprotein (a) and apolipoprotein (a) phenotypes in Caucasians and African Americans: the CARDIA Study. *Arterioscler Thromb* 1993; 13:1037-45.
19. Moliterno DJ, Jokinen EV, Miserez AR, Lange RA, Willard JE, Boerwinkle E, Hillis LD, Hobbs HH. No association between plasma lipoprotein (a) concentrations and the presence or absence of coronary atherosclerosis in African Americans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15:850-5.
20. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, Tracy RE, Malcom GT, Zieske AW, Strong JP, for the PDAY Research Group. Effects of coronary heart disease risk factors on atherosclerosis of selected regions of the aorta and right coronary artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:836-45.
21. Gardner CD, Winkleby MA, Fortmann SP. Population frequency distribution of non-high-density lipoprotein cholesterol (Third National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES III], 1988-1994). *Am J Cardiol* 2000; 86:299-304.
22. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride is a risk factor for a cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3:213-9.
23. Havel RJ. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerosis-new perspectives. *Am J Clin Nutr* 1993; 59:795-9.
24. Krauss RM. Triglycerides and atherogenic lipoproteins: rationale for lipid management. *Am J Med* 1998; 105:59S-62S.
25. Jungner I, Marcovina SM, Walldius G, Holme I, Kolar W, steiner E. Apolipoprotein B and A-I values in 147,576 Swedish males and females, standardized according to the World Health Organization-International Federation of Clinical Chemistry First International Reference Materials. *Clin Chem* 1998; 44:1641-9.

Geliş Tarihi: 26.10.2001

Yazışma Adresi: Dr. Adnan GÖKÇEL
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD,
adnangokcel@superonline.com