

Koroner risk katsayısı ile koroner anjiyografik olarak damar tutulumu ve risk faktörleri arasındaki ilişki

Relationship between coronary risk calculation and distribution of the coronary artery lesions and risk factors

Cemal Sağ, Mustafa Özkan, Mehmet Uzun, Mehmet Yokuşoğlu, Oben Baysan, Kürşad Erinc, Ersoy Işık

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Koroner arter hastalığı insidansı arttıkça hastalığın erken tanı ve tedavi yaklaşımları önem kazanmaktadır. Koroner risk katsayısının hesaplanması erken tanı açısından en önemli yaklaşımlardan birisidir. Çalışmamızın amacı koroner risk katsayısının hastalığın damarsal dağılımı üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

Yöntemler: Çalışmaya 2003 yılı Ocak-Haziran ayları arasında rutin koroner anjiyografi esnasında koroner arter hastalığı saptanan 36'sı erkek ve yaş ortalamaları 63±8 yıl olan 49 hasta kabul edildi. >50 darlıklar hastalık varlığı olarak kabul edildi.

Bulgular: Hastaların yaş ($p=0.548$), cinsiyet ($p=0.116$), ürik asit ($p=0.091$) ve sigara kullanımı ($p=0.718$) açısından damar tutulumları ve koroner risk katsayısı ile damar tutulumu arasında ilişki saptanmadı ($p=0.115$). On yıl içinde kalp hastalığı saptanma olasılığı ile damar tutulumu arasında da herhangi bir ilişki yoktu ($p=0.523$). Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyleri çok damar hastalarında daha düşük değerlerde ancak istatistiksel anlamlılığı sınırda idi ($p=0.051$). Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)-kolesterol düzeyleri tutulan damar sayısı arttıkça azalma göstermekte idi ($p=0.004$). Gerek LDL-kolesterol gerekse HDL-kolesterol düzeyleri arttıkça damar tutulumu azalmakta idi ($p=0.035$, $p=0.001$). Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre LDL-kolesterol ile HDL-kolesterol'ün tutulan damar sayısına etkisi olduğu saptandı. Koroner risk skorlarının çok değişkenli analiz sonuçlarına göre tutulan damar sayısı ile kan basıncı skoru, LDL-kolesterol skoru ve HDL-kolesterol skorunun tutulan damar sayısına etkili olduğu belirlendi. Boy ile koroner tutulum açısından da doğru orantılı bir ilişki saptandı ($p=0.024$).

Sonuç: Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol ve HDL-kolesterol değerleri, diyastolik kan basıncı ve boy, hastalığın damarsal dağılımı üzerinde etkili faktörler gibi görünmektedir. Koroner risk skorunun hastalığın şiddetine ve tutulan damar sayısına etkisi bu çalışmada saptanmamıştır. (*Anadolu Kardiyol Derg 2006; 6: 353-7*)

Anahtar kelimeler: Koroner risk katsayısı, koroner anjiyografi, koroner arter hastalığı

ABSTRACT

Objectives: Early diagnosis and treatment of coronary artery disease is gaining more importance because of its increasing incidence. The calculation of coronary risk score is one of the most important approaches. The aim of the study is to find out the relation between coronary risk score and vessel distribution of the coronary heart disease.

Methods: The study included 49 patients (mean age= 63±8 years; 36 males) whose coronary disease was proven by coronary angiography. The severity of the disease is established according to the number of the vessels with >50% stenosis.

Results: According to the results; age ($p=0.548$), gender ($p=0.116$), uric acid ($p=0.091$), and smoking ($p=0.718$) are not effective on diseased vessel distribution. Similarly, total coronary risk score and vessel involvement was not correlated ($p=0.115$). The ten year coronary risk and vessel involvement was not in good correlation, too ($p=0.523$). Low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol levels were lower in patients with multiple vessel disease but the statistical significance was borderline ($p=0.051$). High-density lipoprotein (HDL)-cholesterol levels were lower in multiple vessel disease ($p=0.004$). Both LDL-cholesterol and HDL-cholesterol scores were decreasing with increased number of involved vessels ($p=0.035$, $p=0.001$). Multivariate analysis revealed that blood pressure score, and HDL cholesterol score were directly related and LDL-score were inversely related to the number of the involved vessels. The height and vessel involvement was also in good correlation ($p=0.024$).

Conclusion: The LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, diastolic blood pressure and height are affective on the number of the involved vessels. The total coronary risk scores are not correlated with the severity and distribution of the disease. (*Anadolu Kardiyol Derg 2006; 6: 353-7*)

Key words: Coronary risk calculation, coronary angiography, coronary artery disease

Giriş

Koroner arter hastalığı ve buna bağlı komplikasyonlar günümüzde ölümlerin en sık nedenleri arasındadır (1,2). Bu nedenle hastalığın akut koroner sendrom gibi ciddi klinik bulgular oluşturmadan önce belirlenmesinin önemi giderek artmaktadır. Koroner risk katsayısının hesaplanması bu açıdan önemli bir yaklaşımdır. Framingham risk indeksi veya Avrupa Kardiyoloji Derneği risk skolası klasik risk faktörleri aracılığı ile risk katsayısının belirlenmesi için oldukça sık olarak kullanılmaktadır (3,4). Risk katsayısının belirlenmesi için kullanılan yöntemler bir çok faktörü kapsayabildiği gibi bir risk faktörüne de spesifik olabilmektedir. Bu amaca yönelik olarak lipoprotein (a) (Lp(a)), C-reaktif protein, homosistein ve küçük, yoğun düşük dansiteli lipoprotein (LDL) gibi bir çok faktör ile ilgili risk belirlenmesi için çalışmalar bulunmaktadır (5-10). Çalışmamızın amacı elektif koroner anjiyografi planlanmış stabil hastalar arasından seçilmiş ve risk saptanmasını sağlayan bir yöntem ile (Framingham risk indeksi) koroner arter hastalarında, risk katsayısının hastalığın damarsal dağılımı ile ilişkisini araştırmaktır.

Yöntemler

Çalışmaya hemodinami laboratuvarında 2003 yılı Ocak-Haziran ayları arasında rutin koroner anjiyografi esnasında koroner arter hastalığı saptanan 49 hasta kabul edildi. Hastalar çalışma için bilgilendirilip, rızaları alındı ve koroner anjiyografi ile eş zamanlı olarak kan tetkikleri planlandı. Hastaların yaş ortalamaları 63±8 yıl olup 36'sı erkek idi. Laboratuvar sonuçlarını etkilemesini önlemek amacı ile antihiperlipidemik, diüretik (indapamid) ve β-bloker kullanan hastalar çalışma dışı tutuldular. Tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalar çalışmaya alınmadı ve her hastaya serum TSH kontrolü yapıldı.

Rutin biyokimyasal testler (glisemi, total kolesterol, trigliserit, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)-kolesterol, LDL-kolesterol ve ürik asit) yapıldı. Olympus AU 600 otoanalizörü kullanılarak glisemi düzeyi heksokinaz metodu ile, kolesterol düzeyi kolesterol enzimatik hidroliz oksidasyon metodu ile, trigliserit düzeyleri gliserokinaz metodu ile, HDL ve LDL kolesterol düzeyleri enzim kromojen sistem yöntemi ile ve ürik asit ise ürikaz yöntemi kullanılarak saptandı.

Framingham koroner risk skolası kullanılarak her bir hasta için risk faktörlerinin bireysel skorları ayrı ayrı hesaplandı (3). Aynı skalada her bir risk faktörünün skora katkısı hesaplandı ve risk faktörlerinin bireysel risk skoru elde edildi. Bu skorların toplamından koroner risk skoru hesaplandı ve aynı skalada bulunan tablodan koroner risk katsayısı bulundu.

Koroner anjiyografiler diğer parametrelerden habersiz iki kardiyolog tarafından Judkins yöntemi ile yapıp değerlendirildi. Her bir koroner arterdeki darlığın >%50 olması durumunda damar hastalığının varlığı kabul edildi. Aynı koroner arterde <%50'den daha az lezyon varlığı çalışma dışı bırakılma kriteri olarak kabul edildi.

İstatistiksel yöntemler: Koroner risk katsayısı ile damar tutulumu arasındaki ilişki lojistik regresyon analizi ile, bireysel risk skorlarının tutulan koroner damar sayısına etkisi çok değişkenli analiz (MANOVA) ile hesaplandı. Gruplar arası karşılaştırmalarda sürekli değişkenler için Kruskal Wallis testi, kategorik değişkenler için Ki kare testi uygulandı, istatistiksel anlamlılık sınırı p<0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Sonuçlar Tablo 1 ve 2'de sunulmuş olup, bulguların istatistiksel sonuçları grafiksel olarak Şekil 1-6'da gösterildi.

Bulgulara göre yaş açısından damar tutulumları arasında farklılık saptanmadı (p=0.548). Düşük dansiteli lipoprotein - kolesterol düzeyleri 2 ve 3 damar hastalarında daha düşük değerlerde ancak istatistiksel anlamlılığı sınırdı idi (p=0.051). Yüksek dansiteli lipoprotein -kolesterol düzeyleri tutulan damar sayısı arttıkça azalma göstermekte idi (p=0.004). Cinsiyet açısından damar tutulumu arasında fark saptanmadı (p=0.116). Ürik asit düzeyleri (p=0.091) ve sigara içme oranı açısından fark gözlenmedi (p=0.718). Diyabetes mellitus'ün varlığı açısından gruplar arasında fark yoktu (p=0.172). Çok değişkenli analiz (MANOVA) sonuçları ile LDL ve HDL-kolesterol'ün tutulan damar sayısı üzerine anlamlı etkisi olduğu saptandı. Gerek LDL-kolesterol gerekse HDL-kolesterol düzeyleri arttıkça damar tutulumu azalmakta idi (p=0.035, p=0,001). Koroner risk skorlarının çok değişkenli analizine göre tutulan damar sayısı ile kan basıncı skoru, LDL-kolesterol skoru ve HDL-kolesterol skorunun tutulan damar sayısına et-

Tablo 1. Sürekli değişkenlerin damar tutulumu ile ilişkisi

Değer	Nonobstrüktif damar hastalığı (n=6)	1 Damar Tutulumu (n=22)	2 Damar Tutulumu (n=11)	3 Damar Tutulumu (n=10)	Bütün Hastalar	p
Yaş, yıl	60±8	64±10	62±6	65±8	63±8	0.548
LDL, mg/dl	153±24	168±49	123±53	133±42	149±49	0.051
HDL, mg/dl	50±9	41±8	33±7	36±6	39±9	0.004
SKB, mmHg	145±14	144±27	131±19	121±21	136±24	0.065
DKB, mmHg	87±14	88±14	79±7	75±16	83±14	0.024
Boy, cm	165±5	165±8	169±7	172±4	167±7	0.024
Kilo, kg	75±16	71±11	74±8	77±6	74±10	0.376
Ürik Asit, mg/dl	4.2±0.5	4.2±1.1	4.5±1.3	5.1±0.9	4.5±1.1	0.091
Trigliserit, mg/dl	140±100	171±67	220±94	180±71	180±80	0.344

Veriler Ortalama ± Standard Sapma olarak verildi

Gruplar arası fark Kruskal-Wallis testi ile belirlendi

DKB- diyastolik kan basıncı, HDL- yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, LDL- düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, SKB- sistolik kan basıncı

kili idi. Buna göre diyastolik kan basıncı ($p=0.004$) ve LDL kolesterol skoru ($p=0.010$), ters orantılı, HDL kolesterol skoru ($p=0.001$) doğru orantılı idi. Boy ile koroner tutulum açısından da doğru orantılı bir ilişki saptandı ($p=0.024$).

Koroner risk katsayısı ile damar tutulumu arasında ilişki saptanmadı ($p=0.115$). On yıl içinde kalp hastalığı saptanma olasılığı ile damar tutulumu arasında da herhangi bir ilişki yoktu ($p=0.523$).

Tartışma

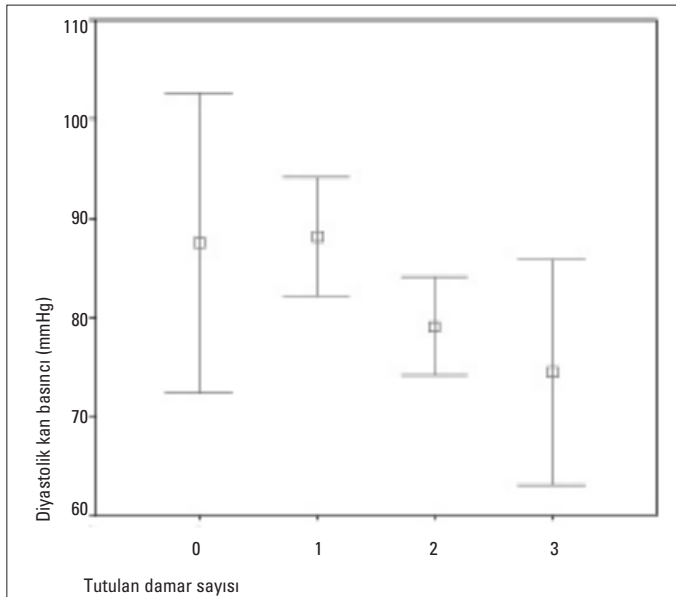
Koroner arter hastalığının gelişmesi ve şiddetinin risk faktörleri ile ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiş ve iyi bilinen bir konudur (11). Birçok yeni risk faktörü de hastalığın oluşumuna katkı açısından çeşitli çalışmalar ile değerlendirilmektedir (5-10). Pratikte koroner arter hastalığının damarsal dağılımı uygulanacak tedavinin yöntemi açısından önemlidir. Koroner lezyonun özellikleri kadar tutulan damar sayısı ve hastalığın yaygınlığı da uygulanacak tedaviye yön vermektedir. Revaskülarizasyon tekniğinin

seçimi açısından anjiyoplasti veya cerrahi uygulaması çok damar hastası olan olgular için tartışma konusu olmaktadır (12). Benzer şekilde tedavi maliyetleri açısından bakıldığında da konunun önemi açıktır. Çalışmamızda risk faktörlerinin hastalığın damarsal dağılımına etkisinin olup olmadığını ortaya koymaya çalıştık. Bilindiği gibi bir çok risk faktörü ateroskleroz oluşumu ve gelişiminde etkilidir. Ancak lezyonların koroner arterlerdeki dağılımına olan etkileri istatistiksel olarak araştırılmış değildir. Bu çalışma ülkemizde koroner risk katsayısı kullanılarak koroner anjiyografik lezyon dağılımını araştıran ilk çalışmadır. Çalışmamızda, yapılan çok değişkenli analiz (MANOVA) sonuçlarına göre tutulan damar sayısı ile diyastolik kan basıncı, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol hastalığın damarsal dağılımında etkili faktörler olarak saptanmıştır. Yüksek LDL-kolesterol düzeylerinin koroner arter hastalığı ile ilişkisi iyi bilinmektedir. Sonuçlara göre LDL-kolesterol düzeyi çok damar tutulumu ile ters orantılı iken ($p=0.010$), HDL-kolesterol düşüklüğü ile doğru orantılı idi ($p=0.001$). Elde edilen sonuçlarda LDL-kolesterolün düşüklüğünün çok damar hastalığı

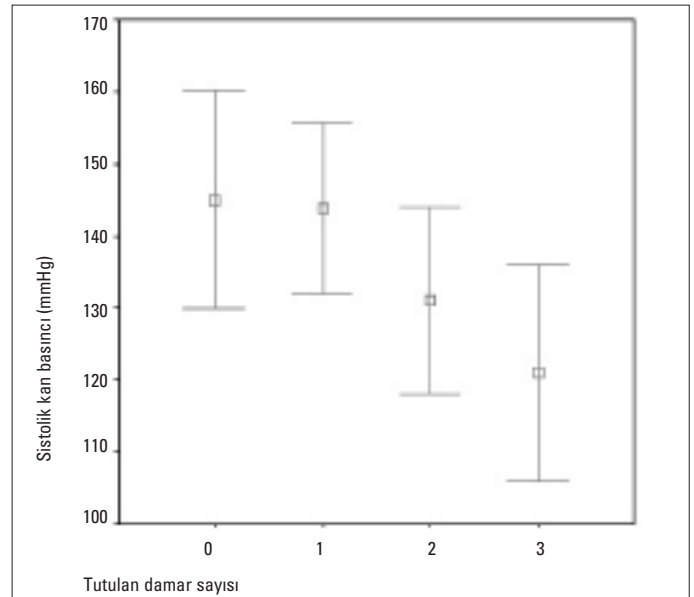
Tablo 2. Kategorik değişkenlerin damar tutulumu ile ilişkisi

		Nonobstrüktif damar hastalığı (n=6)	1 Damar Tutulumu (n=22)	2 Damar Tutulumu (n=11)	3 Damar Tutulumu (n=10)	Bütün Hastalar	p
Erkek							
Cinsiyet	Dağılım	3	14	10	9	36	0.116
Sigara	Dağılım	1	9	4	3	17	0.718
	Skor						
	Ort.±SS	0.33±0.82	0.82±1.00	0.72±1.0	0.6±1.0	0.69	0.725
DM	Dağılım	2	6	0	1	9	0.172
	Skor						
	Ort.±SS	0.67±1.03	0.55±0.91	0	0.20±0.63	0.37±0.78	0.179

Gruplar arası fark Pearson Ki Kare testi ile belirlendi
DM- diyabetes mellitus, Ort.- ortalama, SS- standard sapma



Şekil 1. Diyastolik arter basıncı ile tutulan damar sayısı arasındaki ilişki ($p=0.024$)



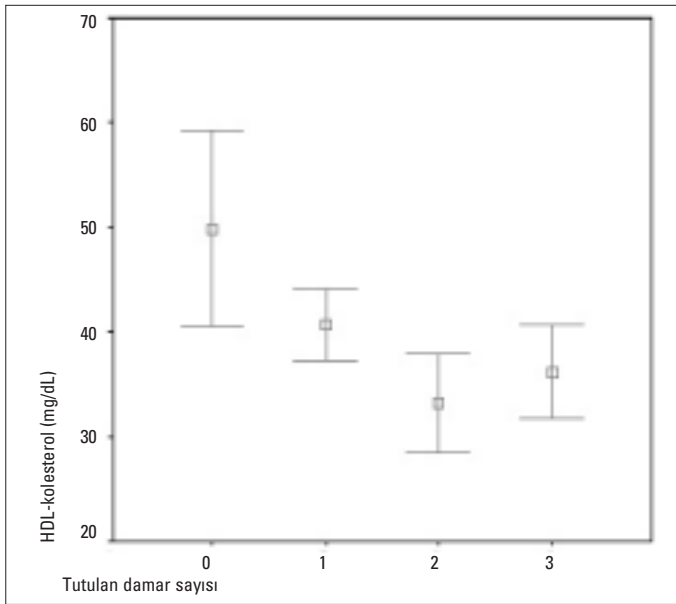
Şekil 2. Sistolik arter basıncı ile tutulan damar sayısı arasındaki ilişki ($p=0.065$)

ile ilişkili bulunmuş olması bir paradoks gibi görünmektedir. Ancak hastaların bireysel olarak yapılan analizlerinde 2 veya 3 damar tutulumu olan hastaların istatistiksel olarak anlamlı olmasına da daha çok diyabetes mellitus'lü ve daha çok risk faktörüne sahip oldukları saptanmıştır. Sonuçlar düşük LDL-kolesterol düzeylerinin hastalığın sublinik seyretmesine neden olabileceğini, klinik semptomatolojinin geç gelişmesine yol açabileceğini ve sonuç olarak hastanın ilk değerlendirilmesinde yaygın hastalık ile karşılaşıldığı düşüncesini akla getirmektedir.

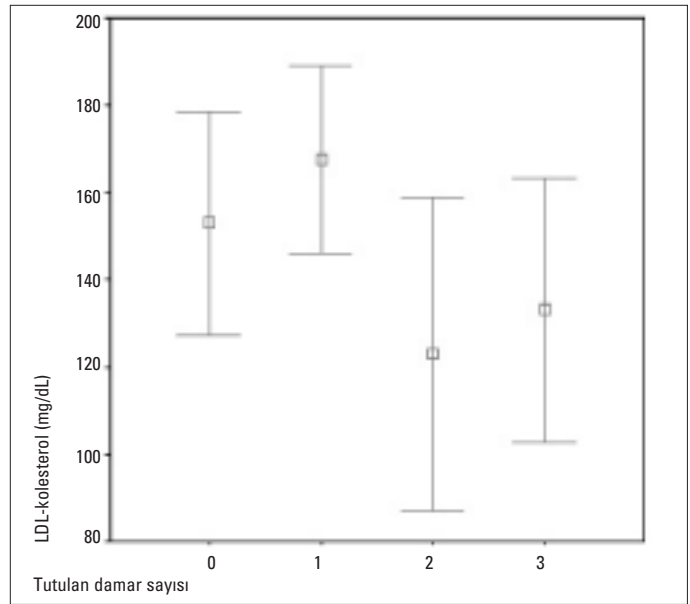
Çalışmamızda diyastolik kan basıncı ile de çok damar hastalığı arasında ilişki bulunmuştur. Diyastolik kan basıncı özellikle gençlerde koroner arter hastalığı ile ilişkilidir (14-15). İleri yaşta ise sistolik kan basıncı daha güçlü bir belirleyicidir. Çalışmamız-

da yaş ortalaması yaşlı ya da genç gruba yönelik değildir. İlişki bulunmasının nedeni popülasyonumuz ile ilgili olabilir.

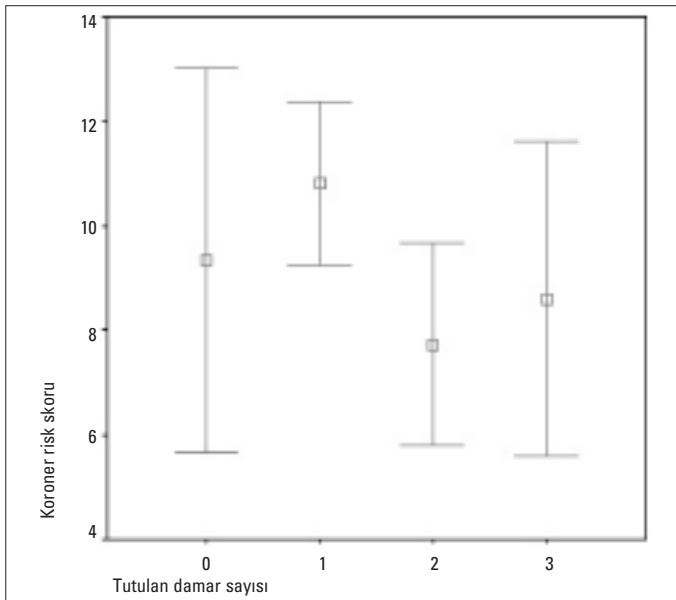
Yüksek HDL-kolesterol düzeyleri bilindiği gibi koroner arter hastalığı riskini azaltmakta olup, HDL-kolesterol düzeylerinin düşük olduğu durumda ise hastalığın gelişimi hızlanmaktadır (15-25). Yüksek HDL-kolesterol, lezyonun lipit içeriğinin az olmasına neden olmakta, hasta semptomatik hale gelip koroner anjiyografi endikasyonuna kadar geçen sürede birçok bölgede lezyon gelişebilmektedir. Stabil olmayan plakların yüksek lipit içerikleri, inflamatuvar hücreleri lezyona çekmektedir. C-reaktif protein ve interlökin-6 gibi inflamatuvar markerlerin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar bunun bir delili olarak kabul edilebilir (26,27). Aynı zamanda lezyonun fibröz kapsülünün bütünlüğü de bu infla-



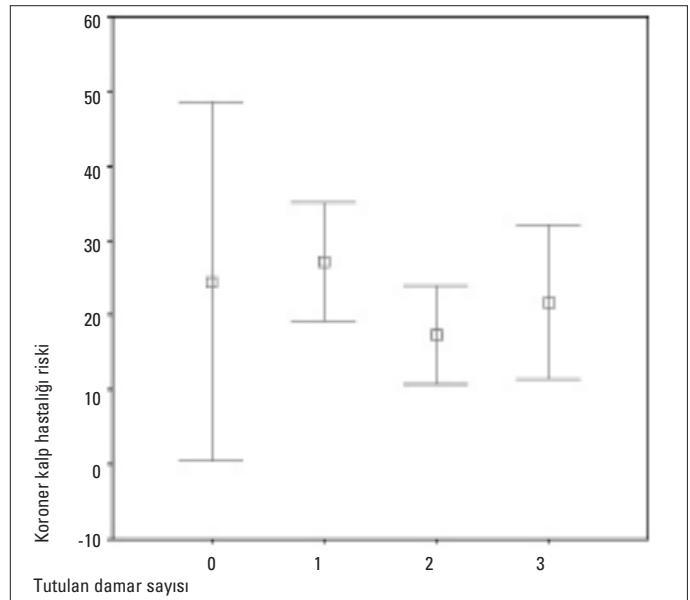
Şekil 3. Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol ile tutulan damar sayısı arasındaki ilişki ($p=0.004$)



Şekil 4. Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol ile tutulan damar sayısı arasındaki ilişki ($p=0.051$)



Şekil 5. Koroner kalp hastalığı skoru ile tutulan damar sayısı arasındaki ilişki ($p=0.115$)



Şekil 6. On yıllık koroner kalp hastalığı riski ile tutulan damar sayısı arasındaki ilişki ($p=0.523$)

masyondan etkilenmekte inflamasyonun arttığı durumlarda membran bütünlüğünü bozan metalloproteinazların artmasına neden olmakta sonuçta akut miyokard infarktüsü ortaya çıkabilmektedir. Böylesi hastalarda koroner anjiyografik olarak ise hasta damar sayısı daha az bulunmaktadır (28).

Çalışmamızda hasta popülasyonunun belli bir sosyoekonomik grupta sınırlı olması, beslenme alışkanlıklarının ve eğitim düzeylerinin birbirine yakın olması toplum genelini yansıtmakta hatalara neden olabilecektir. Benzer şekilde hasta sayısının yaygın antihiperlipidemik kullanımı nedeni ile yeteri kadar artırılamamış olması sonuçlarımızı etkileyebilecek faktörler arasındadır. Daha uzun sürede ve çok sayıda hasta kabul edilen çalışma dizaynları ve farklı skalaların aynı anda kullanılması daha doğru sonuçlara ulaşılmasını sağlayacaktır.

Sonuç olarak, koroner risk katsayıları hastalığın saptanma olasılığı ile ilgili değerli bilgiler verirken, mevcut hastalığın yaygınlığı açısından anlamlı değildir. Bu açıdan değerlendirildiğinde hastaların LDL-kolesterol, HDL-kolesterol değerleri, diyastolik kan basınçları etkili faktörler gibi görünmektedir. Boy, çalışmamızda etkili bir faktör olarak bulunmuş olmakla birlikte bu ilişkinin ortaya koyulması için ileri çalışmalarla desteklenmeye gereksinimi vardır.

Kısıtlamalar: Çalışma grubunun sayısal azlığı bir kısıtlama olarak ortaya çıkmaktadır. Koroner arterlerdeki lezyon dağılımının değerlendirilmesinde >%50 kriterinin alınmış olması değerlendirmenin görsel yapılması ve <%50 lezyonların karmaşa oluşturmaması açısından değerlendirme dışı tutulması olgu sayısında azalmaya neden olmuştur.

Kaynaklar

1. Onat A, Dursunoğlu D, Kahraman G, Ökçün B, Dönmez K, Keleş İ, ve ark. Türk Erişkinlerinde Ölüm ve Koroner Olaylar: TEKHARF Çalışması Kohortunun 5-Yıllık Takibi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1996; 24: 8-15.
2. World Health Organization. The World Health Report, 2002. Geneva: World Health Organization, 2002.
3. 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: 1837-47.
4. Wood D, De Bucker G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyöröla K. On behalf of the Joint Task Force. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of task force of European and other societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998; 19:1434-503.
5. Lee W, Min WK, Chun S, Jang S, Kim JQ, Lee do H, et al. Low-density lipoprotein subclass and its correlating factors in diabetics. *Clin Biochem* 2003; 36: 657-61.
6. Cantin B, Lamarche B, Despres JP, Dagenais GR. Does correction of the Friedewald formula using lipoprotein(a) change our estimation of ischemic heart disease risk? The Quebec Cardiovascular Study. *Atherosclerosis* 2002; 163: 261-7.
7. Ridker PM, Morrow DA. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. *Cardiol Clin*. 2003; 21: 315-25.
8. Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham Coronary Heart Disease Risk Score. *Circulation*. 2003; 108: 161-5.
9. Puri A, Gupta OK, Dwivedi RN, Bharadwaj RP, Narain VS, Singh S. Homocysteine and lipid levels in young patients with coronary artery disease. *J Assoc Physicians India*. 2003; 51: 681-5.
10. Harjai KJ. Potential new cardiovascular risk factors: left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein (a), triglycerides, oxidative stress, and fibrinogen. *Ann Intern Med* 1999; 131: 376-86.
11. Zhang X, Jiang H, Lai J. Relationship between the risk factors of coronary artery disease and the severity of coronary artery lesions. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 1998; 78: 49-51.
12. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KA, Julian DG et al. Second Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA-2) Trial Participants. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1161-70.
13. Weitzman D, Goldbourt U. The significance of various blood pressure indices for long-term stroke, coronary heart disease, and all-cause mortality in men. The Israeli Ischemic Heart Disease Study. *Stroke* 2006; 37: 358-63.
14. Black HR. The paradigm has shifted to systolic blood pressure. *J Hum Hypertens* 2004; 18 Suppl 2: S3-7.
15. Linton MF, Fazio S. National Cholesterol Education Program (NCEP)-the third Adult Treatment Panel (ATP III). A practical approach to risk assessment to prevent coronary artery disease and its complications. *Am J Cardiol* 2003; 92(Suppl 1A): 19i-26i.
16. Lazarova Z, Edelsteinova S, Czifrusz A, Drabkova E. Relation between hepatic lipid metabolism and the formation of lipid plaques in the rabbit aorta in an experimental model of atherosclerosis. *Cas Lek Cesk* 1991; 130: 548-52.
17. Assmann G, Nofer JR. Atheroprotective effects of high-density lipoproteins. *Annu Rev Med*. 2003; 54: 321-41.
18. Taskinen MR. LDL-cholesterol, HDL-cholesterol or triglycerides, which is the culprit? *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 61 Suppl 1: S19-26.
19. Gotto AM Jr. High-density lipoprotein cholesterol and triglycerides as therapeutic targets for preventing and treating coronary artery disease. *Am Heart J* 2002; 144 (Suppl): S33-42.
20. Sprecher DL, Watkins TR, Behar S, Brown WV, Rubins HB, Schaefer EJ. Importance of high-density lipoprotein cholesterol and triglyceride levels in coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2003; 91: 575-80.
21. Mahley RW, Palaoglu KE, Atak Z, Dawson-Pépin J, Langlois AM, Cheung V, et al. Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1995; 36: 839-59. .
22. Mahley RW, Pépin GM, Bersot TP, Algan Z, Palaoglu KE. Low HDL-C in Turks: genetic/lifestyle interactions modulate plasma levels *Türk Kardiyol Dern Arş* 2005; 33: 381-91.
23. Goldbourt U, Yaari S, Medalie JH. Isolated low HDL cholesterol as a risk factor for coronary heart disease mortality. A 21-year follow-up of 8000 men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 107-13.
24. Mahley RW, Pépin GM, Bersot TP, Palaoglu KE, Özer K. New findings of the Turkish Heart Study: guiding treatment suggestions for levels of plasma lipids and low HDL. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30: 93-103.
25. Mahley RW, Mahley LL, Bersot TP, Pépin GM, Palaoglu KE. The Turkish lipid problem: Low levels of high density lipoproteins. *Turk J Endocrinol Metab* 2002; 6: 1-12.
26. Koenig W, Sund M, Frölich M. C-reactive protein a sensitive marker of inflammation predict future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. *Circulation* 1999; 99: 237-42.
27. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in hospital coronary events. *Circulation* 1999; 99: 2079-84.
28. Sukhova G, Schönbeck U, Rabkin E. Evidence for increased collagenolysis by interstitial collagenases-1 and -3 in human vulnerable atherosclerotic plaques. *Circulation* 1999; 99: 2503-8.