

# Tek Yumurta İkizlerinde Koroner Arter Hastalığı \*

Op. Dr. Serdar ENER, Doç. Dr. Ali Rıza KAZAZOĞLU, Op. Dr. Hüsnü SEZER,  
Doç. Dr. İsmet DİNDAR, Uz. Dr. Süha EKMEKÇİOĞLU\*, Doç. Dr. Fikret TURAN,  
Doç. Dr. Cevat YAKUT

Kardiyovasküler Cerrahi ve Kardiyoloji Bölümleri, Koşuyolu Kalp ve Araştırma Hastanesi, Kadıköy Vatan Hastanesi\*,  
İstanbul

## ÖZET

Prematür koroner arter hastalığı bulunan iki hasta (monozigot ikiz kardeş), bilinen ve bilinmeyen herediter risk faktörlerini vurgulamak ve gözden geçirmek amacıyla sunulmuştur. Hastaların ikisinde de iki risk faktörü (aile hikayesi ve sigara) vardı. HDL kolesterol ve apolipoprotein A düzeyleri alt sınırdaki, apolipoprotein B üst sınırdaki bulundu. Olgulardan biri Mİ geçirdikten iki yıl sonra koroner bypass operasyonu, diğeri ise takip edilmekteyken yaklaşık bir yıl sonra semptomatik hale geldi.

Koroner anjiyogramda sol ön inen arterde benzer yerleşimli lezyon belirlendi. Elektif başarılı PTCA işlemi erken dönemde (15. gün) restenoz oluşması ile sonuçlandı ve sonra elektif cerrahi revaskülarizasyon yapıldı. Bu olgular daha önce yayınlanmış KAH bulunan oniki çift ikiz ile birlikte değerlendirildiğinde, ikizlerden birinde KAH varsa asemptomatik olanın dikkatle izlenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Erken koroner arter hastalığı, monozigot ikiz, KAH risk faktörleri

Bir yıl ara ile erken (43 yaş) koroner arter hastalığı (KAH) ortaya çıkan eşikiz iki olgu sunulmaktadır. Koroner aterosklerozun oluşumunda rol oynayan genetik özelliklerin ve KAH oluşumu-klinik gidişini etkileyen diğer çevrel ya da değiştirilebilen risk faktörlerinin araştırılmasında eşikizlerin incelenmesi önemli ipuçları vermektedir.

Morfolojik yapılarının, cinsiyetlerinin ve kan gruplarının aynı olması nedeniyle tek yumurta ikizi oldukları düşünülen bu olgularımıza ve aile fertlerine

ilişkin risk faktörleri bu yazıda incelenmiş ve daha önce yayınlanmış olan (1-8) 12 çift eşikiz hastaya ilişkin verilerle birlikte tartışılmıştır.

## OLGULARIN BİLDİRİSİ

**Olgu 1:** S. A. (1948, erkek), iki gün içerisinde şiddeti giderek artan ve sıklaşan göğüs ağrıları sonrası 4.3.1991 tarihinde anteroseptal Mİ tanısı ile hastaneye yatırılmış, sonrasında göğüs ağrıları sürmüş ve sol yetmezlik gelişmiş. Digital, prazosin, nitrat kullanılarak tedavi edilmiş. 22.5.1991 de yapılan koroner anjiyografi ve sol ventrikülografide sol ön inen koroner damar proksimalinde (% 100) tıkanıklık ve ileri sol ventrikül disfonksiyonu (LVEDP 20-opak sonrası 30 mmHg) saptanarak tıbbi tedavi önerilmiş.

Göğüs ağrıları tedaviye rağmen devam eden hastanın, 11.1.1993 tarihinde yeniden yapılan koroner anjiyografisinde sol ön inen koroner damar proksimalinde (% 98) darlık olduğu, distalinin sağ koroner arterden gelişen kollaterallerle iyi dolduğu (Şekil 1a ve b) ve sol ventrikül fonksiyonunun daha iyi olduğu (LVEDP 8-opak sonrası 12 mmHg) belirlendi. 27.2.1993'te koroner bypass ameliyatı (LİMA-sol ön inen koroner arter) yapıldı. Ameliyat ve sonrasında herhangi bir sorun olmadan 10. gün taburcu edildi.

Ameliyattan iki ay sonra yapılan submaksimal efor testi negatif bulundu. Ekokardiyografik incelemede apikal ve anterior segmentlerde diskinezi, EF % 43 bulundu. On ay sonra kontrolünde de yakınması yoktu. Yirmi yıl 20-25 adet/gün sigara kullanan, hayvansal ve katı yağdan zengin beslenme alışkanlığı olan hastada Mİ sonrasında hiperkolesterolemi (255 mgr/dl) saptanarak lovastatin başlandı, yağdan fakir ve kolesterol oranı düşük diyet uygulandı. Daha sonraki kontrollerinde (Tablo 1) kolesterol ve trigliserid değerleri normal sınırlarda bulundu.

**Olgu 2:** V. A. (1948, erkek), giderek artan süre ve sıklıkta göğüs ağrıları başlaması üzerine, 18.12.1992 tarihinde koroner anjiyografi ve sol ventrikülografi yapıldı. Sol ön inen koroner arter 1. septal daldan sonra (% 90) darlık oluşturan A tipi lezyon (Şekil 2a) ve normal sol ventrikül fonksiyonu (LVEDP 7-opak sonrası 10 mmHg) saptandı.

\* IX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi'nde (28 Eylül - 1 Ekim 1993, Bursa) sunulmuştur.  
Alındığı tarih: 2 Ocak 1994  
Yazışma adresi: Dr. Serdar Ener, Koşuyolu Kalp ve Araştırma Hastanesi, İstanbul



Şekil 1 a, b. 1. olgunun (S.A) 11.1.1993 tarihinde yapılan koroner anjiyografi bulguları. a) Sağ anterior oblik pozisyon. Sol koroner ön inen arterde 1. septal daldan hemen sonra tıkanıklık, distali silik olarak doluyor. b) Sol anterior oblik pozisyon. Sağ koroner arteriogram görüntüsünde interkoroner kollaterallerle sol ön inen arter doluyor.



Şekil 2 a, b, c. 2. olguda (V.A) anjiyografik bulgular. a) 18.12.1992 tarihinde yapılan koroner anjiyografide sol ön inen arterde % 90 darlık oluşturan lezyon. b) Elektif PTCA uygulamasının ardından yapılan kontrolde lezyonun başarıyla açıldığı, c) iki hafta sonra tekrar başlayan yakınmaları üzerine yapılan koroner anjiyografide lezyonda total tıkanma oluştuğu görülmektedir.

20.12.1992'de elektif PTCA uygulandı. Darlık başarı ile giderildi (Şekil 2b), ancak 15 gün sonra göğüs ağrıları tekrar başladı. 7.4.1993 tarihinde yeniden yapılan koroner anjiyografide sol ön inen koroner damardaki lezyonun tıkanıldığı, distalinin geç ve silik olduğu (Şekil 2c) ve sol ventrikül fonksiyonunun iyi olduğu (LVEDP 8-opak sonrası 12 mmHg) belirlendi.

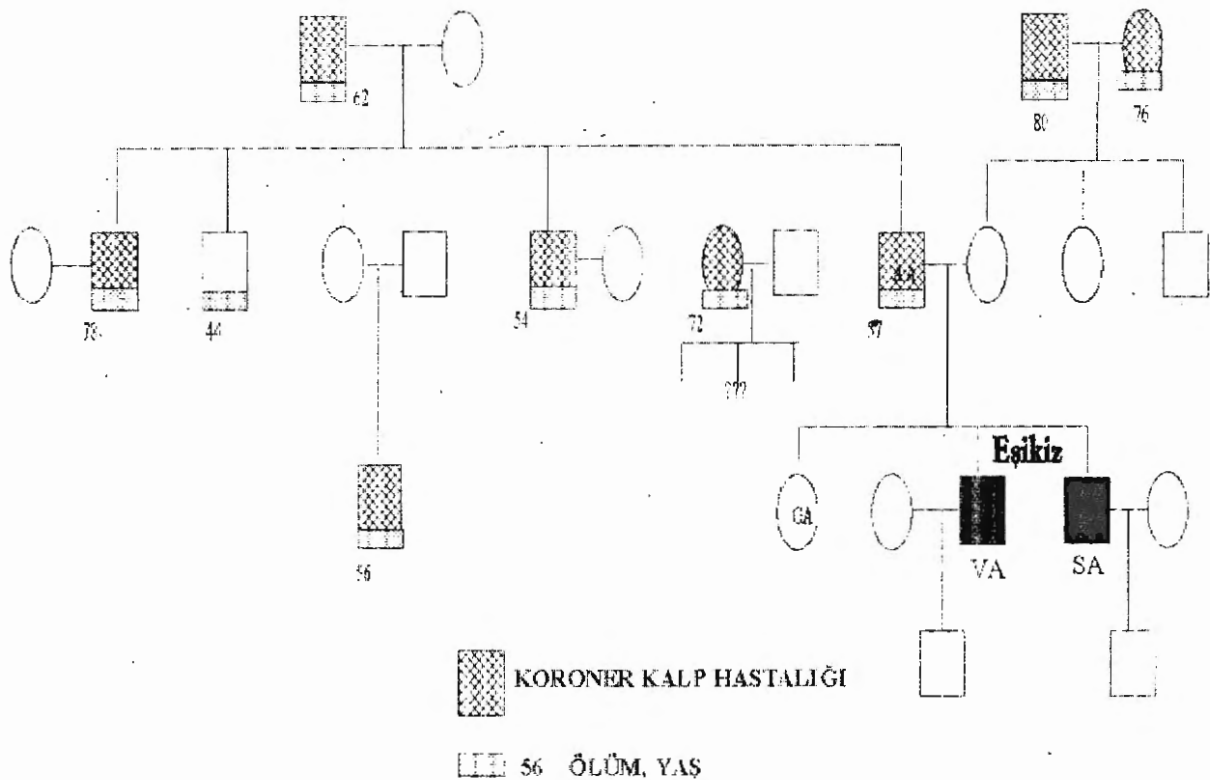
10.5.1993'de elektif koroner bypass ameliyatı (LİMA-sol ön inen koroner arter) yapılan, ameliyat ve sonrasında herhangi bir sorun olmadan 7. gün taburcu edilen hastanın daha sonraki kontrollerinde yakınması olmadığı tesbit edildi.

Yirmi yıl 20-25 adet/gün sigara kullanan hasta, kardeşinin Mİ geçirmesi sonrasında uyarılmış; sigarayı bırakmış ve beslenme alışkanlığını değiştirmiştir. Kontrollerde uygun diyet ile (Tablo 1) kolesterol ve trigliserid değerleri normal sınırlarda bulundu.

### Olgular ve aile bireylerine ilişkin risk faktörleri

Uzun süre aynı evde yaşayan kardeşler son 10 yılda bitişik evlerde oturmakta ve çoğunlukla birlikte yemek yemektedirler. Benzer olarak orta-ağır derecede fiziksel aktivite gösteren hastalarda obesite, DM, HT, hiperkolesterolemi, hiperkoagülopati gibi risk faktörleri bulunmadığı belirlendi.

Erken KAH ortaya çıkan hastaların aile öyküsü araştırıldığında, şematik soyağacında (Şekil 3) görüldüğü gibi baba, dede ve iki amca ile bir kuzenlerinde KAH bulunmaktadır. Göğüs ağrıları nedeniyle ilaç tedavisi altındaki baba (A.A) 54 yaşında Mİ geçirmiş, sol ventrikül anevrizması ve sonra serebral



Şekil 3. Soyağacı şeması.

Tablo 1. Olgular ve ailesine ilişkin lipid profili incelemeleri

Olgular	Trigliserid	T. kolesterol	HDL-C	LDL-C	Apo A	Apo B	Lp(a) §	Apo E §§
Normal değerler	50-165	125-200	35-80	60-130	105-205	42-112	0-30	Genotip
S.A (45 y)	146-110	170-171	38-36	103	109	111	2.8-16	3/2
V.A (45 y)	119-100	186-198	35-38	127	85	114	11-20	3/2
A.A (66 y, anne)	180	255	38	181	129	159	1.0	--
A.A (3.5 y, oğul)	66	184	47	123	119	99	5.0	--
Ü.A (4 y, oğul)	206	142	46	55	133	67	4.0	--
G.A (48 y, abla)	90	200	49	133	--	--	--	--

Tüm değerler mg/dl cinsindedir. HDLC: yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, LDL-C: düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, Apo A: apolipoprotein A, Apo B: apolipoprotein B, §: LP(a): lipoprotein (a) düzeyi "Macra Lp(a) Enzyme immunoassay kit" ile tesbit edilmiştir, §§: Apo E: Apolipoprotein E genotipi, PCR ile DNA amplifikasyonu, agaroz elektroforezi, HhaI restriction endonuclease ile DNA parçalanması, oligonükleotidlerin ayrılması için polyacrylamide gel elektroforezi yöntemleri kullanılarak belirlenmiştir (24).

emboli ile sağ hemipleji gelişmiş, GİS kanaması ile 57 yaşında ölmüştür. Anne A.A, 66 yaşında, HT, DM yok, sigara kullanmamaktadır. Hafif hiperkolesterolemi ve sınırda trigliseridemi vardır. Abla G.A, 48 yaşında atipik göğüs ağrıları tarif etmektedir. Bruce protokolü ile maksimal efor testi negatif bulundu. DM, HT, hiperlipidemi saptanmadı, sigara kullanmamaktadır.

Hastalar ile birer erkek çocukları ve anneye ilişkin trigliserid, kolesterol, apolipoprotein A, apolipoprotein B, lipoprotein (a) düzeyleri ve apolipoprotein E genotipleri Tablo 1'de görülmektedir. Beslenme alışkanlığı ile ilişkili değişiklikler dışında belirgin genetik dislipidemi düşünülmemiştir. Dikkati çeken bir özellik olarak, her iki olguda ve anneye, HDL kolesterol ve apolipoprotein A düzeyleri

Tablo 2. Olgulara ilişkin klinik ve anjiyografik bulgular

Hasta	Sigara	HT	DM	Total kolesterol	Göğüs ağrısı başlama yaşı	AMI yaşı	Anjiyografide darlıklar (%)		
							Sağ koroner	Sol ön inen koroner	Sirkumfleks koroner
S.A	+ (20 yıl)	--	--	225	42	42	Normal	% 98	(OM 1) % 30
V.A	+ (20 yıl)	--	--	208	43	--	Normal	% 90 (sonra % 100)	Normal

Total kolesterol değerleri diyet öncesi ve sonrası toplam 5 ölçüm ortalamasıdır. HT: hipertansiyon, DM: diabetes mellitus.

Tablo 3. Daha önce yayınlanan KAH bulunan eşikzilere ilişkin klinik ve anjiyografik bulgular (1)

Yazar Olgular	Sigara	HT	DM	Total Kolesterol	Göğüs ağrısı başlama yaşı	AMI Yaşı	Egzersiz Testi	Anjiyografide darlıklar (%)		
								Sağ Koroner	Sol ön inen Koroner	Sirkumfleks Koroner
Benedict 1	.../...	0/0	0/0	211/230	40/40	...	+/+	...	...	...
Giknis 2	+/-	0/0	0/0	295/240	...	20/20	...	...	...	...
Sidd 3	+/+	0/0	0/0	259/337	43/43	...	+/+	Aort kökü enjeksiyonu : 3 damar hastalığı (her ikisinde)		
Douglas 4	+/-	0/0	0/0	250/352	134	40/36	...	...	...	...
Douglas 5	+/-	0/+	+/+	340/340	57/54	57/57	...	...	...	...
Douglas 6	+/+	+/+	-/0	273/294	52/52	54/54	...	...	...	...
Douglas 7	-/-	+/+	0/0	260/235	...	60/61	...	...	...	...
Kraulen 8	-/-	0/0	-/-	296/296	26/25	...	+/+	Prox % 100 / Prox % 50	Prox % 75 / Prox % 100	N/Prox % 50 OM
Holmes 9	+/+	0/+	0/0	306/228	32/	133	+/+	Mid % 100 / Prox % 100	Prox % 50 / Prox % 75	Prox % 50 / Prox % 80
Holmes 10	0/+	+/+	0/0	236/264	48/47	...	+/+	Mid % 70 / Mid % 70	Prox % 60 / Prox % 90	Prox % 90 / Prox % 70
Herrington 11	+/+	0/0	0/0	176/199	-/-	46/47	0/0	-/-	-/-	Prox % 90 / Prox % 90
Herrington 12	+/+	+/+	+/+	249/255	46/44	-/-	+/+	Mid % 70 / Mid % 70	Prox % 60 / Prox % 90	Prox % 90 / Prox % 70

Total kolesterol değerleri mg/dl'dir. DM: diabetes mellitus, HT: hipertansiyon, AMI: akut miyokard infarktüsü, +: var, -: yok, ...: bilinmiyor.

alt sınırda, apolipoprotein B düzeyi ise üst sınırda bulunmuş ve tekrarlanan kontrollerde benzer değerler elde edilmiştir.

## TARTIŞMA

Daha önce yayınlanmış olan 12 çift eşikzin koroner arter hastalığına ilişkin verileri (Tablo 3), gerek klinik gerekse anatomik özelliklerin şaşırtıcı benzerliğini ortaya koymaktadır (1). Olguların çoğunda (13 çiftin on'unda) hastalık en fazla 1 yıl içerisinde, diğer 3 çiftte ise 2, 3 ve 6 yıl ara ile semptomatik hale gelmiştir. Koroner anjiyografi verileri benzer anatomik özellikler ve benzer yerleşimli lezyonlar ortaya koymuştur.

Çevrel risk faktörlerinin sunulan olgularda aynı olması ve hastalık ortaya çıktıktan sonra hasta lehine değiştirilmesi gereği bu faktörlerin etkisinin değerlendirilmesini olanaksız kılmaktadır. Bazı epidemiyolojik araştırmalar ailesel KAH sıklığının aynı zamanda hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve diyabet

sıklığı ile ilişkili olduğunu ileri sürmekteyse de (9,10) başka araştırmalarda ailesel KAH sıklığı bağımsız ilişkili bulunmuştur (11-14).

Genel popülasyonu temsil ettiği düşünülen kapak hastalığı bulunan olguların koroner anjiyografileri ve aile incelemeleri sonucu, bireylerde KAH görülme olasılığının ailedeki KAH bulunan bireylerin sayısı ile, özellikle baba ve kardeşler ile, yüksek korelasyon gösterdiği saptanmıştır (9). Koroner aterosklerozun gelişiminde bilinmeyen başka genetik belirleyiciler olabileceği tartışılmakta ve araştırmalar devam etmektedir. Ancak KAH tesbit edilen bireylerin birinci derece yakınları özellikle kardeş ve çocuklarının yüksek risk altında oldukları, ayrıca bilinen risk faktörlerine de normal popülasyona oranla daha sık rastlandığı bilinmektedir (15).

Paç ve ark. (16) araştırmasında paternal erken KAH bulunan çocukların % 60'ının 3 ya da fazla risk faktörü taşıdığı ve bu çocuklar için diyet ve egzersiz gibi önlemler alınması gerektiği belirtilmiştir. KAH

saptanan bireylerin aileleri araştırılmalı, risk faktörleri belirlenerek mümkün olanlar modifiye edilmelidir. Beslenme alışkanlığı, genel yaşam tarzı ve stres, sigara içilmesi, diğer çevrel faktörler ailede genellikle ortak özelliklerdir. Hatta sigara içilen ortamda bulunarak pasif etkilenen kişilerin, risk altında olduklarına ilişkin bulgular vardır ve ev ahalisinden herhangi biri sigara kullanıyorsa, diğer bireylerin de sigara riski altında bulunduğu kabul edilmektedir (17). Sigara ateroskleroz üzerinde çeşitli mekanizmalarla etki gösterir. İkizlerde yapılan bir çalışmada, trombosit aktivasyonu ve artmış vazokonstriksiyonu kompanse etmeye yönelik prosastiklin artışı gösterilmiştir (18).

Ailede erken kardiyak ölüm anamnezi olan çocuklar ile sigara içenler ve çocuklarında HDL2 düzeyi daha düşük bulunmuştur (19). Sunulan olgularda ve annelerinde HDL kolesterol düzeyi tekrar edilen ölçümlerde 35-38 mg/dl arasında bulunmuştur. Düşük HDL ve yüksek LDL/HDL kolesterol oranlarının koroner ateroskleroz gelişimindeki etkisi bilinmektedir. Bu olgularda saptanan sınırdaki değerler risk faktörü olarak değerlendirilecek düzeyde sayı olmamakla birlikte hasafarımızdaki aterosklerotik plak gelişimine katkıda bulunmuş olabilir.

Dörtüyüzotuzdört çift erişkin ikizin incelenmesiyle HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri üzerinde diğer etkilerin yanısıra, belirgin (bağımsız) kalıtsal etki olduğu, ancak hipertansiyon için hereditenin bağımsız belirleyici olmadığı anlaşılmıştır (20). Yine ikizlerde yapılan bir çalışmada, plazma lipoprotein düzeylerinin egzersizle değişme oranlarının kalıtsal özellikte olduğu ve kısmen de subkutan yağ doku dağılımı ve bağılı olarak insülin metabolizması ile ilgili olduğu belirlenmiştir (21).

Son yıllarda yapılan araştırmalar lipoprotein (a)'nın erken aterotrombotik kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmesini önermektedir (22). Mendelyen herediter geçiş gösteren ve plazminojenle yapısal benzerliğinin trombojeniteyi artırdığı öne sürülen Lp(a)'nın plazma düzeyi diğer lipoprotein ve apolipoprotein düzeyleri ile ilişkisizdir ve prematür KAH gelişen birey ve aile fertlerinde, normal lipoprotein profili olan aterosklerotik kalp hastalarında, tekrarlayan koroner arter tıkanmalarında ve yüksek Lp(a) düzeyi bu-

lunan kişilerin aile fertlerinde kontrol edilmesi gerektiği belirtilmektedir (22).

Apolipoprotein E trigliseridlerden zengin lipoproteinlerin önemli bir komponentini oluşturur ve apo E geninin polimorfik özelliği ve genotipindeki varyasyonlar plazma lipoprotein düzeyini belirleyen en önemli genetik belirleyici olarak düşünülmektedir (23). Üç yaygın alel tanımlanmıştır. En sık rastlanan E3 aleline kıyasla; E4 alelinin daha yüksek total ve LDL kolesterol ile birlikte olduğu anlaşılmış, daha da önemlisi prematür KAH bulunan hastalara daha sık E4 aleli ve özellikle E4 homozigozitesi bulunduğu bildirilmiştir (23). Sunulan olguların her ikisinde de apo E genotipi (3,2) olarak bulunmuştur.

Bu olgularda ailede KAH sıklığı belirgin olmasına karşın bilinen herediter özellikteki bir risk faktörü saptanmaması düşündürücüdür. Koroner aterosklerozun etyopatogenezinde düz kas hücre proliferasyonu (monoklonal-monotipik hücre hipotezi) ya da proliferasyonu tetikleyen çeşitli mekanizmalara (endotel, trombosit, monosit, makrofaj ve düz kas hücrelerinden salınan Growth hormon gibi) ilişkin çalışmalar gündemdedir.

## Sonuç

Eşikizlerden birinde koroner arter hastalığı ortaya çıkarsa büyük bir olasılıkla diğerinde de çıkacağı bilinmeli, dikkatle araştırılarak izlenmeli ve değiştirilebilen risk faktörleri kontrol altına alınmalıdır. Ailesel özellik, koroner arter hastalığı için bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Erken yaşta (yaş<55) koroner arter hastalığı saptanan bireylerin aileleri incelenmelidir.

**Teşekkür:** Lipoprotein(a), apolipoprotein A ve B incelemelerini gerçekleştiren Düzen Laboratuvarı yetkililerine ve sayın Prof. Dr. Yahya Laleli'ye ve ayrıca Lipid profilleri ile Lp(a) ve apolipoprotein E genotiplerini belirleyen Amerikan Hastanesi Gladstone Araştırma Laboratuvarı ve sayın Dr. Erhan Palaoglu'na teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

1. Herrington DM, Pearson TA: Clinical and angiographic similarities in twins with coronary artery disease. Am J Cardiol 59:366, 1987
2. Benedict RB: Coronary heart disease in identical female twins. Am J Med 23:814, 1958
3. Gikins FL, Holt DE, Whiteman HW, Manohar DS,

- Benchimol A, Dimond EG:** Myocardial infarction in twenty year-old identical twins. *Am J Cardiol* 16:122, 1965
- 4. Sidd JJ, Sasahara AA, Littmann DL:** Coronary artery disease in identical twins. *N Engl J Med* 272:55, 1966
- 5. Douglas AH:** Ischemic heart disease in monozygotic twins. *Dis Chest* 49:522, 1966
- 6. Douglas AH, Arkun SN:** Coronary disease in identical twins with Paget's disease in one. *NY State J Med* .....:1425, 1969
- 7. Kreulen TH, Cohn PF, Gorlin R:** Premature coronary artery disease in identical male twins studied by selective coronary arteriography. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1:91, 1975
- 8. Holmes DR, Kennel AJ, Smith HC, Gordon H, Moore SB:** Coronary artery disease in twins. *Br Heart J* 45:193, 1981
- 9. Rissanen AM, Nikkila EA:** Aggregation of coronary risk factors in families of men with fatal and nonfatal coronary heart disease. *Br Heart J* 42:373, 1979
- 10. Goldstein JL, Hazzard WR, Schrott HG, Bierman EL, Motulsky AG:** Hyperlipidaemia in coronary heart disease. *J Clin Invest* 52:1533, 1973
- 11. Grech ED, Ramsdale DR, Bray CL, Fragher EB:** Family history as an independent risk factor of coronary artery disease. *Eur Heart J* 13:1311, 1992
- 12. Snowden CB, McNamara PM, Garrison RJ, Feinleib M, Kannel WB, Esptein FH:** Predicting coronary heart disease in siblings, a multivariate assessment. *Am J Epidemiol* 115:217, 1982
- 13. Ten Kate LP, Boman H, Daiger SP, Motulsky AG:** Familial aggregation of coronary heart disease and its relation to known genetic risk factors. *Am J Cardiol* 50:945, 1982
- 14. Jorde LB, Williams RR:** Relation between family history of coronary artery disease and coronary risk variables. *Am J Cardiol* 62:708, 1988
- 15. Becker DM, Becker LC, Pearson TA, Fintel DJ, Levine DM, Kiterovich PO:** Risk factors in siblings of people with premature coronary heart disease. *JACC* 12:1273, 1988
- 16. Paç AF, Yiğitoğlu R, Kalaycı AG, Adam B, Ateşal S, Kürkçüoğlu M:** Plasma lipid profile in obese children with hereditary predisposition to coronary heart disease. *Jpn Heart J* 33:445, 1992
- 17. Schieken MR:** Identification of high risk relatives for coronary heart disease. *J Am Coll Card* 12:1090, 1988
- 18. Lassila R, Seyberth HW, Haapanen A, Schweer H, Koskenvuo M, Laustiola:** Vasoactive and atherogenic effects of cigarette smoking: A study of monozygotic twins discordant for smoking. *Br Med J* 297 (6654):955, 1988
- 19. Bodurtha JN, Schieken R, Segrest J, Nance WE:** High density lipoprotein cholesterol subfractions in adolescent twins. *Pediatrics* 79:181, 1987
- 20. Austin MA, King MC, Bawol RD, et al:** Risk factors for coronary heart disease in adult female twins. Genetic heritability and shared environmental influences. *Am J Epidemiol* 125:308, 1987
- 21. Despres JP, Moorjani S, Tremblay A, et al:** Heredity and changes in plasma lipids and lipoproteins after short term exercise training in men. *Arteriosclerosis* 8:402, 1988
- 22. Scanu AM:** Lipoprotein(a). A genetic risk factor for premature coronary heart disease. *JAMA* 267:3326, 1992
- 23. Van Bockxmeer FM, Mamotte CDS:** Apolipoprotein E4 homozygosity in young men with coronary heart disease. *Lancet* 340:879, 1992
- 24. Weisgraber KH, Newhouse YM, Mahley RW:** Apoprotein E genotyping using the polymerase chain reaction and allele specific oligonucleotide probes. *Biochem Biophys Research Com* 3:1212, 1988