

Halkımız için Total Kolesterol Düzeyi Normal Üst Sınırı Neden Mutlaka 180 mg/dl'ye Çekilmeli

Prof. Dr. Altan ONAT

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Emekli Öğretim Üyesi, Türk Kardiyoloji Derneği, İstanbul

ÖZET

Türk halkının koroner risk profilinde Batılı toplumlardakine göre anlamlı farkların varlığı ortaya çıktığından beri ve uluslararası kılavuzların bizim için kısmen yetersiz kalması sonucu, bu alanda yeni arayışlar içine girilmiştir. Önemli ölçüde riski bulunduğu halde koroner kalp hastalığı primer ve sekonder korunmasına dahil edilmeyen kişileri koruma programına katmak amacıyla, TEKHARF çalışması veritabanından da yararlanarak, total kolesterol (TK) üst sınırını 180 mg/dl'ye çekme görüşü savunuldu. TK 180-200 mg/dl düzeyini barındıran 5 milyon yetişkinimiz arasında, 800 bin kadarının yüksek risk taşıdığı tahmin edildi.

TK/HDL-K oranı >5 olup ≥ 50 yaşındaki erkekler ile ≥ 60 yaşındaki kadınlarca tanımlanan yüksek riskli grupta, primer korunmada da hayat tarzı değişikliklerinin yanısıra, plazma trigliserid ve HDL-K ile ilgili dislipidemi konusunda ilaçla tedaviden yararlanmak gerektiği açıklandı. Öne sürülen görüş matematiksel ve metabolik kanıtlara ilaveten, bazı kılavuz ve epidemiyolojik çalışmalar ile TEKHARF çalışmasından elde edilen kanıtlarla desteklendi. Kriterlerin Türk Kardiyoloji Derneği'nin yeni çıkarılmaya hazırlandığı kılavuza girmesi ve uygulanması durumunda, yalnız bu düzeyli erişkinlerimizde her yıl gelişmesi beklenen 45-50 bin koroner olaydan önemli bir bölümünün önlenebileceğine inanılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Koroner kalp hastalığı, serum lipitleri, Türk erişkinleri

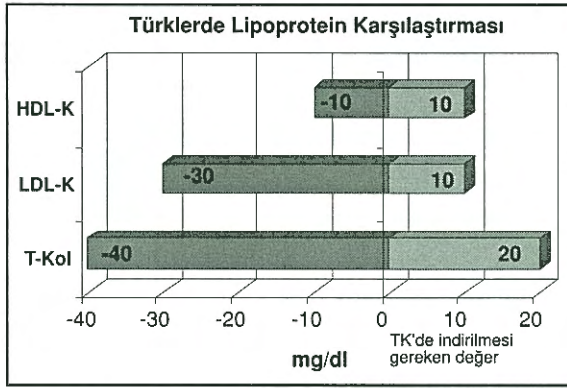
Yakında yazdığım bir editoryalde (1), halkımızda rastlanan yüksek koroner morbidite ve mortalitenin küçümsenmeyecek bir bölümünün yüksek LDL-kolesterol değerlerinin yokluğunda, düşük HDL-kolesterol ve yüksek VLDL-kolesterol'ün yansıttığı küçük yoğun LDL parçacıkları aracılığıyla geliştiğini öne sürmüş ve bu gözleme dayanak olabilecek bazı TEKHARF çalışması bulgularını özetlemiştim. Sonuç olarak, toplumumuzdaki lipid profiline göre, 200 mg/dl'nin altındaki total kolesterol (TK) düzeyine sahip anlamlı koroner risk altında hayatını sürdüren bir grup yurttaşımıza, kılavuzların toplumumuz için bir ölçüde yetersiz kalması nedeniyle, TK 180-200 mg/dl olan bireyler konusunda hekimlerimizce

gerekli uyarı yapılma amacı güdülmüştü. İlgili fertlerin genelde yaşam tarzı değişikliklerine girmesi için meslektaşlarımızın konunun önemini benimsemesi ve gereğinde uygulaması üzerinde durulmuştu. Bu yazının gerekli bir tartışmayı başlattığını (2,3) görmekten kıvanç duyuyorum. Ancak, her yeni tartışmada olduğu gibi, açıklığa kavuşmayan bazı noktalarda tereddüt ve kaygı seslerinin çıkması doğaldır. Örneğin, bir yorumda (3) Oto, "eldeki verilerin Türk toplumu için total kolesterol düzeylerinin 180 mg ve altına indirilmesinin hedeflenmesi konusunda inandırıcı olmaktan uzak olduğunu" vurgulamıştır. Bu itibarla, eldeki yazıda toplumumuzda ilave lipid kriterleri kullanmanın gerekçeleri sayısal olarak daha iyi açıklanmağa çalışılacak, anılan kesimdeki popülasyonda bir algoritma uygulamak suretiyle büyük çoğunluğunda sağlıklı hayat tarzına geçişi sağlamanın yeterli olacağı, açıklanan belirli bir azınlık bölümünde ilaca başvurmanın gerekeceği görüşü savunulup irdelenecektir.

Batılı toplumlardakine göre lipoprotein profilimizdeki farkların total kolesterole yansıyan değeri

VLDL-kolesterol bir an için kenara bırakılırsa, kılavuzlarda (4,5) koroner riskle ilgili olarak birinci derecede ele alınan LDL-kolesterol ile HDL-kolesterol hususlarında, Türk halkı ile Amerikan ve Danimarka genel erişkin popülasyonlarını karşılaştırmak uygundur. Karşılaştırma için 25'inci, 50 ve 75'inci persentil değerlerinin ortalamalarını kullanmak, ilgili biyolojik veriler Gauss'un binomial dağılım eğrisine uymadığından, genel ortalamayı kullanmaktan daha doğru sonuç verir. Bu amaçla hareket edilince, Türk erkek ve kadınları Amerikan karşıtlarından TK bakımından 39 mg/dl, LDL-kolesterol açısından 29 mg/dl, HDL-kolesterol itibarıyla de 9.5 mg/dl daha düşük değerlere sahiptir (6). Danimarkalıları kıyasla (7) erişkinlerimiz aynı lipid parametreleri açısından sırayla 54, 35 ve 18 mg/dl daha düşük değerler sergilemektedir. Şu halde, popülasyonlarına kıyasla

halkımızın TK'de 40, LDL-kolesterolde 30 mg/dl, HDL-kolesterolde 10 mg/dl daha düşük ortalama değerler barındırdığı bir gerçek olarak karşımıza çıkar. Batılı popülasyonların HDL-kolesteroline göre, total kolesterol üst sınırı ilgili kılavuzlarda 193 (5) veya 200 mg/dl (4) öne sürülmüştür. Total kolesterolün bir parçası olduğundan, 10 mg/dl HDL-K düşüklüğümüz için aynı miktarı kolesterol toplamından indirmek şarttır. LDL-kolesterolumüzün 30 mg/dl düşüklüğü karşılığında da, eşdeğer koroner riski korumak üzere, 10 mg/dl HDL-K düşüklüğü daha hesaplamak gerekir (Şekil 1). Demek ki, TK açısından bizde 20 mg/dl düşük değerler - kendi LDL- ve HDL-kolesterol yapımıza göre - aynı koroner riskine eşit sayılmalıdır.



Şekil 1. Türk ve Batılı toplumlar arasındaki lipoprotein farklarını simgeleyen şema. Absisin sol tarafında Türklerin lipoproteinlerindeki düşüklükler, sağ tarafında bunlara karşılık gelen ve total kolesterol (TK) indirilmesi gereken miktarlar.

Total kolesterol/HDL-kolesterol oranı açısından kıyaslama

TK/HDL-K oranı yalnız PROCAM ve Framingham çalışmalarında değil, TEKHARF çalışmasında da ilgili popülasyonların prospektif izlenmesinde fatal ve nonfatal koroner olayların en iyi öngördürücüsü (6) idi. Bu durumda 10 mg/dl'lik HDL-K düşüklüğümüz için, yine eşdeğer riske karşılık gelmek üzere, TK değerinden indirmek gereken miktar yaklaşık 30 mg/dl'dir. 200 mg/dl'lik değeri bizim için normal riskli saymamız durumunda, anılan sınır (erişkin HDL-K ortalaması 51 mg/dl olan) Batılılarda 3.9 oranı sağlarken, bizde HDL-K düzeylerimizin düşüklüğü (ortalama 39 mg/dl) yüzünden 5.1 oranıyla daha yüksek riske tekabül etmektedir. Şu halde aynı risk düzeyini belirlemek için TK sınırını (orandaki 1.2 puan karşılığında) belki 40 mg/dl gibi bir ölçüde bile aşağıya çekmek uygun olabilir. Öte yandan, po-

pülasyonların ortanca oranlarının karşılaştırılmasında (6) Türk yetişkinlerinde bu oranın ortanca değeri Alman ve Amerikalılara göre 0.6 yüksekti. Total kolesterol için bunun karşılığı 24 mg/dl farktır.

Küçük yoğun LDL parçacıkları açısından Batılardan farklarımız

Buraya kadar sadece kılavuzlarca ön planda tutulmuş iki lipoprotein irdelenip VLDL artıkları bakımından farklar dikkate alınmamıştı. Küçük yoğun LDL (kyLDL) parçacıklarının popülasyon genelinde ölçülmesi pratik değildir. Buna karşılık bu parçacıkların, trigliseridleri >130 mg/dl olan kişilerde plazmada belirmeğe başladığı ve apolipoprotein B değerleri 120 mg/dl'ı aşınca fazla sayıda bulunduğu yargısına klinik olarak varılabileceği kabul edilmektedir (8). Yetişkinlerimizde, özellikle kadınlarımızda kyLDL'nin gereğinden fazla olduğuna ilişkin ipuçları bulunmaktadır (1). Bu parçacıklar kolesterolden değil, trigliseridden zengin oldukları için total kolesterol değerlerine yeterince katkı yapmamaktadır, ama aterosjen etkileri yüksektir.

Türk yetişkinleri ile koroner hastaları ve Geniş Denemeler

Halkımızın ve hastalarımızın risk profili son 10 yılda yayınlanmış plasebo ve lipid düşürücü ilaçların uygulandığı geniş denemelerden acaba hangisine uyulmaktadır? Bu yaklaşımın sonucu, bize temel risklerimiz (ve belki ilaçla girişimin anılan riskleri düzeltme imkanı) bakımından fikir verebilir. 4S ve WOSCOPS çalışmalarının yetişkinlerimizin ancak çok küçük bir bölümüne uyduğu açıktır. LDL-K düzeyi ılımlı derecede yüksek olan ikincil korunma çalışmalarından LIPID (9) ve CARE denemeleri (10) katılımcılarının, 150 ve 139 mg/dl'lik LDL-K, 37 ve 39 mg/dl'lik HDL-K düzeyleriyle erkek koroner hastalarımızın yaklaşık yarısına uyduğu, TEKHARF kohortu veritabanına göre belirtilebilir. LDL-K'ü 111 ve HDL-K'ü 32 mg/dl'lik düzeyli erkek hastalar içeren VA-HIT çalışmasına (11) Türk erkek KKH'lıların dörtte üçünden fazlası uyum sağlamaktadır. Diyabet VA-HIT çalışmasına dahil hastaların %25, bizim hastaların da %22 gibi yüksek bir oranında (12) rastlanıyordu üstelik diyabeti olmayan Türk koroner hastalarında insülin direncinin yaygın olduğu da düşünülmektedir (13).

Adı geçen son üç çalışmanın plasebo kollarına dahil bireylerde başlangıçtaki verilerle gelişen müteakip

riskler bildirilmiştir. Nonfatal miyokard infarktüsü ile KKH ölümünü kapsayan 5-yıllık bileşik koroner risk VA-HIT çalışmasında %21,7 ile, %14-15 dolayında bulunan LIPID ve CARE çalışmalarından daha yüksek bir oranda gelişmişti (14). Üç ila 4 yaş farkının dikkate alınmasıyla aradaki risk farkı ancak kısmen açıklanabileceğine göre, çok düşük LDL-K seviyesine rağmen, düşük HDL-K'lü VA-HIT hastalarının oldukça yüksek risk düzeyi sergilemeleri, hastalarımız ve toplumumuzun koroner riskleri açısından dikkate değer.

Primer korunma çalışması olan AFCAPS/TextCAPS denemesi (15) ortalama değer olarak TK 221, LDL-K 150, HDL-K 38 mg/dl düzeyli bireyler üzerinde yapılmıştı.

TK/HDL-K oranı 5.8 olan katılımcıların plasebo kolunda meydana gelen 10-yıllık koroner risk %12'ye tekabül ederken, erişkinlerimiz için aşağıda belirlediğim grupta, bu lipid oranının 6.5 dolayında bulunması riskin daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir.

Total Kolesterol 180-200 mg/dl düzeyli kişilerde yüksek riskli grup ve nitelikleri

TEKHARF veritabanımın incelenmesi anılan düzeyde total kolesterol değerlerinin 5,1-5,2 milyon kişide bulunduğunu tahmine elverişlidir. Prevalan KKH olası-

lığın hareket ederek, bu kesimde yüksek riskli bir kümeyi en iyi biçimde TK/HDL-K oranına ve yaşa dayanarak basitçe ayırmak mümkün görünmektedir. TK/HDL-K oranı >5 olup 50 yaş ve üzerindeki erkekler ile 60 yaş ve üzerindeki kadınlar bu grubun sadece 1/6 gibi küçük, ama (KKH olasılığı %18 olan) yüksek riskli bir bölümünü oluşturmaktadır. Sadece 200 bini kadın, toplam 800 bin kişi tahmin edilen bu bireylerin risk parametreleri açısından ortalama değerleri Tablo 1'de, geri kalan bireylerin nitelikleriyle karşılaştırmalı biçimde sunulmuştur.

Koroner riskin 2-3 kat farketdiği iki grupta, görülmektedir ki, LDL-K'de yalnızca ortalama 4 mg/dl fark bulunmakta, buna karşılık trigliseridlerde 40 mg/dl, HDL-K'de 10-15 mg/dl, apo B'de 6-7 mg/dl, bel çevresinde 5-6 cm kadar fazlalık bulunmaktadır. Bu ayırım, tanım sonucu 15 yaş büyük ve dolayısıyla 10-12 mmHg daha yüksek sistolik basınca sahip kişileri belirlemektedir. Farkların bulunduğu parametreler yüksek riske ışık tutmaktadır: etkenler insülin direncini ya da metabolik sendromu karakterize eden değişkenlerdir, yani santral obezite, trigliserid yüksekliği, HDL-K düşüklüğü, hipertansiyon. Apo B konsantrasyonlarının yüksekliğine karşılık, LDL-K ortalama değerinin optime yakın olduğu da dikkat çekmektedir. Tahmin edilebilir ki, bu grup küçük yoğun LDL parçacıklarından zengin bireylerden oluşmaktadır.

Tablo 1. Total kolesterolü 180-200 mg/dl olan bireylerin başlıca parametrelerinin ortalamaları

	>50y,Oran>5	>60y,Oran>5	<50y,Oran<5	<60y,Oran<5
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
Bel çevresi (cm)	97	94.8	91.2	89.8
Sistolik kan basıncı (mmHg)	137	149.9	128.4	136
Total-kolesterol (mg/dl)	190	189.2	188.8	189.3
HDL-kolesterol (mg/dl)	30	30.9	39.5	46.6
LDL-kolesterol (mg/dl)	121	121.3	116.9	115.9
Trigliserid (mg/dl)	192	183.4	158.3	131.4
Apolipoprotein B (mg/dl)	119	109.8	113.3	102.7
Total-K / HDL-K	6.6	6.32	5.31	4.4
HDL-dışı kolesterol (mg/dl)	160	158.3	149.3	142.7
C-reaktif protein (mg/dL)	3.42	12.1	3.5	4.7
Sigara kademesi	2.08	0.38	1.84	0.41
Yaş	58.4	67.7	47.8	49.8
KKH olasılığı yüzdesi	17.2	19	7.8	4.9
Kohort sayısı	58	21	193	224

İngiliz kılavuzunda ve

Framingham risk fonksiyonunda ilgili durum

Risk öngörüsü amacıyla TK/HDL-K oranını esas alan kılavuzlardan biri Ortak Britanya Tavsiyeleri'dir (16). Yayınladıkları şemada primer korunmada 50 yaşında sigara içen, sistolik kan basıncı (SKB) >130 mmHg bulunan bir erkeğin, önündeki 10 yılda KKH gelişmesi riski %15-30 (%20-40 kardiyovasküler riske eşdeğer) olarak hesaplanabilir. 60 yaşında sigara içmeyen, SKB >150 mmHg bulunan bir kadının riskinin de benzer şekilde yüksek olduğu bildirilmektedir. Şu halde, önerdiğimiz kriterler pratik açıdan uygun bir ayırım yapmaya elverişlidir.

Framingham risk fonksiyonuna göre, örneğin 56 yaşında sigara içen, sistolik kan basıncı 135 mmHg, HDL-K'ü 38 mg/dl olup diyabeti bulunmayan bir erkeğin toplam risk puanı 16, on-yıllık riski %25'tir (17); diğer bir ifadeyle önlemlerin yanısıra ilaçla girişimi bile gerektiren bir düzeyde olup savımızı güçlü bir şekilde desteklemektedir. Framingham risk fonksiyonunun Türk kadınlarında koroner riski büyük miktarda düşük hesapladığına ilişkin karine (18) yayınlanmıştır.

Total Kolesterol 180-200 mg/dl düzeyli kişilerde hekimler için bir algoritma

Aşağıda kısaca hayat tarzı değişikliği olarak atıf yapılan önlemler bağlamında zayıflama, sağlıklı beslenme, düzenli fizik aktivite ve sigaranın terkedilmesi kastedilmektedir.

>200 mg/dl düzeyi: Ülkemizde 30 yaş ve üzerindeki 25 milyon erişkinden bu düzeydeki 7.8 milyon kişide Türk Kardiyoloji Derneği kılavuzundaki mutad kriterlere göre hareket etmek isabetli olur. Bu fertlerin koroner risk TK düzeyi <180 mg/dl olanlara kıyasla genelde 2 kata yakındır.

<180 mg/dl düzeyi: 12.1 milyon erişkinimizin içerildiği bu düzeyde koroner risk düşüktür (KKH olasılığı TEKHARF veritabanında global olarak %6.8). Hipertansiyon, şişmanlık, diyabet, sigara içimi gibi risk durumlarının düzeltilmesi veya bertaraf edilmesinden başka bir önleme genelde gerek olmadığı söylenebilir (Şekil 2).

180-200 mg/dl düzeyi

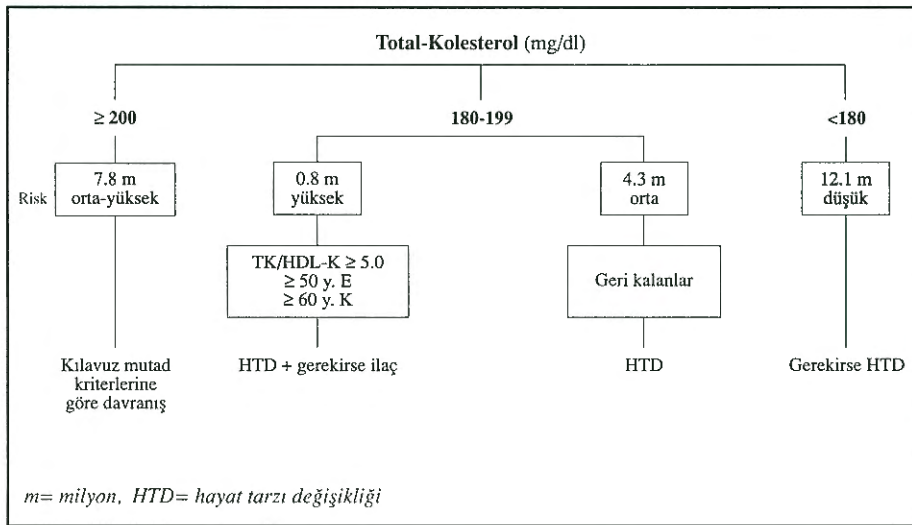
Primer korunmada

TK'ü bu seviyede olan yetişkinlerimizin büyük kısmında risk oldukça düşüktür, ancak yine de küçümsememelidir. TK/HDL-K oranı >5 olan genç erkek ve kadınların gereken hayat tarzı değişikliklerine geçmeleri çok önemlidir, ama bu tedbirlerin genelde yeterli olması beklenir.

TK/HDL-K oranı >5 olup (50 yaşındaki erkekler ile ≥60 yaşındaki kadınlar ise yüksek riske sahiptir (KKH olasılığı erkeklerde 10:58= %17,2, kadınlarda 4:21= %19). Oysa, 50-59 yaşındaki kadınlarda risk "ablalarına" göre yarı yarıyadır: bunlarda anlamlı tek fark SKB'nın düşük (134 mmHg) olmasıdır. Denebilir ki, insülin direnci gösteren kadınlarımızda sistolik hipertansiyon obezite ve dislipidemi uzunca bir ara ile izlemektedir ve global riski, yüksek sistolik basınç önemli ölçüde etkilemektedir.

İlaç olarak statin veya fibrat (veya niacin) seçeneklerdir. Koroner riskleri TK >200 mg/dl düzeyli bireylerin genelinden hayli daha fazla olan bu kesimdeki yetişkinlerimizin sayısının sadece 800 bin civarında olduğu, ancak 150 bin kadar koroner hastasını içerdikleri tahmin edilebilir.

Sekonder korunmada, yani TK'ü 180-200 mg/dl düzeyli ama koroner hastalığı ortaya çıkmış kişilerin tümünde, hayat tarzı değişiklikler üzerinde ısrarla durulmalıdır. TK/HDL-K oranı 5'i aşan hastalardan ayrıca ilaç tedavisi esirgenmemelidir.



TEKHARF Çalışmasından İki Örnek

2001 yılında taranan kohorttan ölen 17 kişi arasında birer erkek ve kadın bu gruba dahil edilebilecek bireylerdi.

Akpınar köyünden, öldüğünde 57 yaşında bir erkek. 1998 ve 2000 yılında TK 185 ve 188 mg/dl. Diğer ortalama değerler: HDL-K 30, LDL-K 103, Trg 260 mg/dl, glukoz intoleransı yok. Başta sigara içmiyor, şişman (bel 104 cm) ve arter basıncı 160/80 mmHg. Günde 11-20 sigara içmeğe başlıyor, iki yılda 8 kg zayıflama üzerine beli 90 cm'e incelendiği gibi, TA 129/80 mmHg'ye kadar

Şekil 2. Bireylerde risk değerlendirilmesi ile korunma ve tedavi için total kolesterol (TK) değerine göre bir algoritma. TK 180-199 mg/dl düzeyi, riski yüksek ve orta olan iki gruba TK/HDL-K oranı ile yaşa dayanarak ayrılmaktadır.

normalleşiyor. Angina tanımlamıyor, EKG hep normal ve ilaçla tedavi görmüyor. 2001 yılında aniden ölüyor.

Güre'de yaşayan metabolik sendromlu sigara içmeyen, glukoz tolerans bozukluğu olmayan bir kadın. Taramanın ilk takip yıllarında TK 210, Trg 185, HDL-K 34 mg/dl dolayında. Bel çevresi 95 cm, Fludeks almasına rağmen TA 150/89 mmHg. Geçen yıl son kontrolünde TK 181 mg/dl, TA normalize, EKG hep normal. Üç ay sonra - 68 yaşında iken - evde ilk kez göğüs ağrısı, hastaneye götürülürken yolda ani ölüm.

Yukarda sıralanan gerekçelere dayanarak halkımızda TK normal sınırının 180 mg/dl'te çekilmesi gerektiği kanımca açıktır. Gerekçeler çok yönlü olup salt matematik açıdan, küçük yoğun LDL parçacıklarını daha fazla barındırmamız görüşünden, geniş çalışmalarda ilgili konuda edinilen karşılaştırmalı bilgilerden bazı kılavuz ve epidemiyolojik çalışmalara uyumdan ve, nihayet, TEKHARF çalışması bulgularından kaynaklanmaktadır. Aynı zamanda, yüksek riskli bir azınlığı belirlemenin basitçe mümkün olduğu da gösterilmiştir.

Burada öne sürülenler şöyle özetlenebilir: 1) TK 180-200 mg/dl düzeyi barındıran kişilerden birçoğu koroner kalp hastalığından konservatif önlemlerle korunmaya muhtaçtır; 2) bu kişileri belirlemesi için hekimin bilinçli olması ve bu bilinciyle hastasını tutarlı biçimde uyarması gerekir; 3) sözkonusu bireylerden, yukarıda değinilen ve yakında yenileneceğini beklediğimiz kılavuzda tanımlanan küçük bir bölümünde, aterojen VLDL artıklarının azaltılması amacıyla, plazma trigliserid düzeylerinin aşağı çekilmesi de uygun olur. Böylece, yalnız bu kesimdeki kişilere yönelik uygulamalarla, yıllık koroner morbidite ve mortalitemizi belki %10 dolayında düşürme olanağına sahip oluruz. Bu her yıl 25 bin yurttaşımızın ölümcül ve ölümlerle sonuçlanmayan koroner olaydan korunmasını içeren azımsanmayacak bir hedeftir.

KAYNAKLAR

1. Onat A: Türk halkında koroner kalp hastalığı sıklığının nedenleri ve bu bilginin risk değerlendirilmesi ile korunma açılarından büyük önemi. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:602-9
2. Koylan N: Türk toplumu ve koroner kalp hastalığı trendindeki artış. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:610-611
3. Oto A: Koroner kalp hastalığı: geleceğimiz için önemli bir tehdit. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:672-3
4. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 2001

5. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Pyörälä: Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. Eur Hear J 1998; 19:1434-503

6. Onat A: Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. Atherosclerosis 2001;156: 1-10

7. Schnohr P, Jensen G, Lange P, Scharling H, Apple- yard M: The Copenhagen City Heart Study. Tables with data from the third examination 1991-1994. Eur Heart J 2001; 22 (Suppl) 3H:H1-H83

8. Sniderman AD, Castro Cabezas M, Ribalta J, et al: Familial Combined Hyperlipidemia in the 21st Century: the Barcelona Convention. Report of the 3. Workshop on FCHL. Barcelona, 3-5 May 2001

9. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998; 339:1349-57

10. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med 1996; 335:1001-9

11. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. N Engl J Med. 1999; 341:410-8

12. Onat A, Yıldırım B, Ceyhan K ve ark: Halkımızda diyabet ve glukoz intoleransı: koroner mortalite ve morbiditeye prospektif etkisi, prevalansında artma. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:268-73

13. Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, ve ark: Diyabeti bulunmayan yetişkinlerimizde açlık hiperinsülinemisi koroner hastalığın bağımsız belirleyicisi. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:666-71

14. Robins S: Low HDL-cholesterol and coronary heart disease: the proper target for fibrate therapy. Clinician 2001; 18: 14-18

15. Downs J, Clearfield M, Weis S, et al: Primary Prevention Trial of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. JAMA 1998; 279:1615-22

16. British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, British Diabetic Association: Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. Heart 1998; 80(Suppl 2):S1-S29

17. Kannel W, McGee D, Gordon T: A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. Am J Cardiol 1976; 38:46-51

18. Onat A, Uysal Ö, Hergenç G: TEKHARF çalışması orijinal kohortunun Framingham risk fonksiyonuna göre değerlendirilmesi: Halkımızın mutlak koroner riskinin yüksekliğine ilişkin bir ek kanıt. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:208-14