

KORONER ARTER HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE HOMOSİSTEİNE KARŞIN TOTAL KOLESTEROL/HDL ORANI

¹Dr. Mehmet Kayrak, ¹Dr. S. Selim Ayhan, ²Dr. Metin Doğan, Dr. Ahmet Bacaksız, ¹Dr. Yaşar Turan, Dr. Zeynettin Kaya, ¹Dr. Hasan Gök, ²Dr. Bülent Baysal

¹Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, ²Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KONYA

Bu çalışmada homosistein ve TK/HDL oranının koroner arter hastalığının (KAH) varlığı ve yaygınlığı ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık. Homosistein yerine TK/HDL oranının kullanılabilirliğini tespit etmeye çalıştık.

Çalışmaya, KAH'ı olan 83 hasta (58 hasta akut koroner sendromlu (AKS), 25 hasta stabil angina pektorisli (SAP)) ile normal koroner anatomi tespit edilen 25 hasta kontrol grubu olarak alındı. Toplam 108 hasta alındı. Koroner anjiyografide >%50 darlığı olan hastalar KAH kabul edildi. KAH yaygınlığının değerlendirilmesinde modifiye gensini skorum sistemi kullanıldı. Bütün hasta gruplarında homosistein, hsCRP ve lipid parametrelerine bakıldı. TK/HDL oranları hesap edildi.

Homosistein ve TK/HDL oranı KAH'lı hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek olup her iki parametre de KAH için bağımsız öngördürücüyüdü. Modifiye gensini skoru ile homosistein düzeyleri ve TK/HDL arasında korelasyon tespit edilmedi (sırasıyla $r=0.10$, $p=0.3$; $r=0.11$ $p=0.3$). En yüksek TK/HDL quartilindeki (>5,7)

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar, primer ve sekonder tedavideki ilerlemelere rağmen morbidite ve mortalitenin en önde gelen sebebidir¹. Sigara, kolesterol ve kan basıncı yüksekliği gibi klasik risk faktörlerine sahip olmayan hastalarda koroner arter hastalığının (KAH) gelişimi araştırmacıları başka risk faktörlerini araştırmaya yönlendirmiştir. Bu faktörler arasında homosistein ve yüksek duyarlıklı CRP (hsCRP) sıklıkla araştırıl- sa da lipid hipotezi halen güncelliğini korumaktadır. Son yıllarda "non-LDL" kolesterolün önemi daha iyi anlaşılma- ya başlanmıştır. Gerek HDL kolesterol gerekse total kolesterol-HDL kolesterol oranının

hastaların hsCRP ve modifiye gensini skorları diğer quartillerdeki hastalara göre daha yüksekti. AKS'li ve SAP'lı hastaların homosistein ve TK/HDL oranları benzerdi. Diyabetik hastalarda TK/HDL oranı anlamlı olarak yüksek iken homosistein düzeyleri diyabetik olmayanlarla benzerdi.

Homosistein ve TK/HDL düzeyleri KAH'ın bağımsız öngördürücüsüdür. Homosisteinin yüksek bulunmasının gerek KAH yaygınlığı ile ilişkisinin olmaması gerekse de literatürde homosistein düşürücü tedavinin etkinliğine dair tartışmalı verilerin bulunması nedeniyle KAH'lı hastalarda homosistein düzeyinin bakılması yerine TK/HDL oranının değerlendirilmesinin ve tedavide bu oranın azaltılmasının hedeflenmesinin uygun olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Koroner arter hastalığı, TK/HDL oranı, Homosistein, Gensini skoru

(*Türk Girişimsel Kard. Der. 2008;12:168-173*)

(TK/HDL) önemine dair klinik veriler her geçen gün artmaktadır.

Homosistein, diyetle alınan metioninin metabolizması sonucu oluşan, sülfür içeren bir aminoasittir². Plazma homosistein seviyesindeki artışla vasküler hastalık arasındaki klinik ilişki ilk olarak 1969 yılında, herediter homosistinüriili çocuklarda ilerlemiş arteriyel lezyonları gözlemleyen Mc Cully tarafından tespit edilmiştir³. Aterosklerozun patogenezinde homosisteinin rolüne dair değişik mekanizmalar öngörülmüştür. Muhtemel mekanizmaların endotel, trombosit, pıhtılaşma faktörleri ve oksidan-antioksidan denge üzerindeki olumsuz etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir^{4,5}. Ancak hiperhomosisteineminin, KAH'ın nedeni mi yoksa bir sonucu mu olduğuna dair tartışmalar devam etmektedir. Homosistein düşürücü tedaviyle ilgili alınan tartışmalı veriler de bu kafa karışıklığını artırmaktadır. Bundan dolayı KAH'ın değerlendirilmesinde

Yazışma Adresi: Dr. Mehmet KAYRAK
Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı, KONYA
Tel:0332 223 60 00
Geliş Tarihi:09.09.2008
Kabul Tarihi:22.10.2008

Tablo 1: Hastaların klinik özellikleri

	AKS N=58	SAP N=25	Normal Koroner N=25
Yaş	59.4±11	59.1±12.1	58±12
Cinsiyet (K;E)	12;46	13;12	11;14
DM	9 (%15)	8 (%35)	5 (%20)
HT	13 (%22)	15 (60)	10 (%40)
Sigara	21 (%56)	14 (%47)	14 (%57)
Beden kitle indeksi	28.5±3.7	27.0±5.8	26.7±4.3
Total kolesterol	177±48	201±49	184±62
LDL	110±44	121±51	111±44
HDL	35±10*	40±8	43±11
TG	143±110	176±104*	112±69

* Normal koroner grubuna göre P<0.05 olması, #AKS'nin SAP grubuna göre p<0.05, AKS:Akut Koroner Sendrom, SAP:Stabil Angina Pektoris

alternatif risk belirteçlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu noktada Total kolesterol/HDL oranı giderek önemi artan bir parametre olarak görülmektedir. TK/HDL oranının kardiyovasküler olaylar için öngördürücü olduğu bilinmektedir^{6,7}. KAH'lı hastalarda homosistein düzeyine bakılmasından ziyade hem daha kolay elde edilebilir hem de düzeltilebilir bir risk faktörü olan TK/HDL oranına bakılabilir. Ekstra maliyet getirmemesi de homosisteine kıyasla bir avantaj olabilir. Diğer taraftan sistemik enflamasyonun nonspesifik bir belirteci olan hsCRP'nin sağlıklı insanlarda kardiyovasküler olaylar için öngördürücü olduğu bilinmektedir⁸. Çalışmalarda KAH varlığı ile hsCRP düzeyi arasında ilişki bulunmuş ancak KAH ciddiyeti ile ilişki saptanmamıştır⁹.

Bu çalışmada homosistein ve TK/HDL oranının KAH'ın varlığı ve yaygınlığı ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık. Homosistein yerine TK/HDL oranının kullanılabilirliğini tespit etmeye çalıştık. Ayrıca KAH'ın klinik formları arasında bu parametreler açısından fark olup olmadığını araştırmayı planladık.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya toplam 108 hasta alındı. Koroner arter hastalığı olan 83 hastanın 30'unu ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (Mİ), 28'ini ST elevasyonsuz Mİ /Unstabil angina pectoris (UAP) ve 25'ini ise stabil angina pectoris (SAP) ile kliniğimize başvuran hastalar oluşturmaktaydı. Normal koroner anatomi tespit edilen 25 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışma için Selçuk üniversitesi Meram Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındı. Hastaların yazılı ve sözlü bilgilendirilmiş onamları alındı.

Aşağıdaki 3 kriterden en az iki'sinin bulunması halinde hastalar akut Mİ olarak kabul edildi¹. Akut Mİ için spesifik elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri² tipik göğüs ağrısı³ serum kreatin kinaz (CK), CK-MB

düzeyinde yükselme olması⁹. UAP ve ST elevasyonsuz Mİ tanısı ise Amerikan Kalp Cemiyeti kılavuzunun kriterlerine göre konuldu¹⁰. Akut ve kronik inflamatuvar hastalığı, immunolojik hastalığı, metabolik hastalığı, neoplastik hastalığı, bilinen kalp yetmezliği, renal yetmezliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca açlık trigliserid düzeyleri >300mg/dl olan hastalar da çalışmaya alınmadı.

Hastalara Judkins tekniği ile koroner anjiyografi yapıldı. KAH yaygınlığının değerlendirilmesinde modifiye gensini skorlama sistemi kullanıldı¹¹. Bu skorlamada koroner arterdeki darlığın şiddeti, darlığın bulunduğu damar ve yerleşimi göz önüne alındı. Buna göre koroner arterler 15 segmente ayrılarak her arter segmentine 0.5 ile 5.0 arasında değişen oranlarda katsayı verildi. Darlık yüzdesi ise 2-64 puanları arasında değerlendirildi. Elde edilen bu iki değer çarpımı, her bir darlık için skor olarak alındı. Her lezyon için elde edilen puanların toplanması ile total modifiye gensini skoru elde edildi.

Hastalardan hastaneye kabullerinin ilk 24 saati içerisinde, EDTA içeren tüplere açlık venöz kan örnekleri alınarak oda sıcaklığında 3000 devir/dk 15 dk santrifüje edilip plazmalara ayrıldı. Bu plazmalar 80 C'de saklandı. Aynı gün içinde Axis-Shield Enzymatic Homocysteine Assay FHER100 kiti kullanılarak " high performance liquid chromatography " (HPLC) tekniği ile açlık homosistein düzeyleri ölçüldü¹². hsCRP ölçümü ise behring kitleri kullanılarak nefelometrik yöntemle yapıldı (Dade Behring Marburg GmbH, Marburg, Germany). Açlık sonrası TK, HDL, trigliserid düzeyleri ölçüldü. LDL düzeyleri formülle hesaplandı(LDL= TK - [HDL+trigliserid/5]). Her hasta için TK/HDL oranı hesap edildi. Hastalar TK/HDL oranlarına göre 4 kuartile bölündü.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 13.0(SPSS

Tablo 2: Homosistein, hsCRP, Total Kolesterol/HDL oranı ve Modifiye gensini skorunun gruplar arası karşılaştırılması

	AKS	SAP	Normal koroner
Homosistein	12.1±7.2*	12.7±6.2*	8.7±3.0
hsCRP	6.5±3.6*#	4.6±3.4	3.5±3.3
Total Kolesterol/HDL oranı	5.3±1.8*	5.1±1.1*	4.0±1.0
Modifiye gensini skoru	99±55*	84±57*	0

*Normal koroner grubuna göre P<0.05 olması, #AKS'nin SAP grubuna göre p<0.0, AKS:Akut Koroner Sendrom, SAP:Stabil Angina Pektoris

Tablo 3: KAH' ın bağımsız öngördürücüleri

	Beta	Odds oranı (%95 güven aralığı)	P değeri
Homosistein	0.31	1.22 (1.02-1.46)	0.03
TK/HDL	0.31	1.88 (1.22-3.17)	0.01
hsCRP	0.31	1.12 (0.94-1.34)	0.2

Şekil 1: TK/HDL oranı ve hsCRP ilişkisi**Şekil 2:** Diyabetik olan ve olmayanlarda TK/HDL oranı

Inc., Chicago, Illinois) paket programı kullanıldı. Değerler, ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. İkili grupların karşılaştırılmasında Student t-testi, üç ve daha fazla grubun karşılaştırılmasında ise tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. Parametreler arasındaki doğrusal ilişkilerin değerlendirilmesinde "spearman" korelasyon testi kullanıldı. KAH' ın öngördürücülerinin değerlendirilmesi için adım adım geri çekme yöntemi ile lojistik regresyon analizi yapıldı. Tüm testler için p< 0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Yaş, cinsiyet, diabetes mellitus, hipertansiyon ve sigara açısından bütün gruplar birbirine benzerdi. Çalışmaya dahil edilen hastaların ve kontrol

grubunun klinik özellikleri Tablo 1'de verildi.

Homosistein, KAH'lı hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek bulundu. Fakat KAH'lı olgular arasında istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 2). Homosistein düzeyi KAH için bağımsız bir öngördürücüyü (Tablo 3). Modifiye gensini skoru ile homosistein düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmedi (r=0.10 p=0.3).

hsCRP düzeyleri AKS' li hastalarda; SAP'lı hastalar ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Tablo 2). hsCRP ise KAH için öngördürücü değildi (Tablo 3). Modifiye gensini skoru ile hsCRP düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmedi (r=0.11 p=0.3).

Gruplar arasında total kolesterol ve LDL açısından fark gözlenmezken TK/HDL oranı, KAH'lı hasta-

Şekil 3: TK/HDL oranı ve Modifiye gensini skoru ilişkisi

larda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Fakat KAH'lı olgular arasında TK/HDL oranı açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 1-2). KAH için TK/HDL oranı bağımsız öngördürücüyü (Tablo 3). Modifiye gensini skoru ile TK/HDL oranı arasında korelasyon tespit edilmedi ($r=0.11$ $p=0.3$). TK/HDL oranı ile hsCrp arasında zayıf korelasyon mevcuttu ($r=0,24$ $p=0,04$).

En yüksek TK/HDL kuartilindeki ($> 5,7$) hastaların homosistein, hsCRP ve modifiye gensini skorları diğer kuartillerdeki hastalarla karşılaştırıldığında ise hsCRP ve modifiye gensini skorları anlamlı olarak bu grupta daha yüksekti (Şekil 1-3). Ancak kuartiller arasında homosistein düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Diyabetik hastalarda TK/HDL oranı, diyabetik olmayanlara göre anlamlı olarak yüksekken (Şekil 2) homosistein düzeyleri her iki grupta benzerdi (sırasıyla 11.2 ± 2.8 ve 10.6 ± 3.1 $p=0.7$).

Ayrıca AKS ve SAP grupları modifiye gensini skorları açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında fark tespit edilmedi (Tablo 2).

TARTIŞMA

Aterosklerozun varlığı, yaygınlığı ve bunlara sebep olacak faktörler yıllardır araştırılmaktadır. Yıllar içerisinde kardiyovasküler hastalıkların insidansını azaltmaya yönelik verilen çabalar araştırmacıları geleneksel risk faktörlerinin dışında, koroner sendromlara yol açan diğer predispozan faktörleri araştırmaya yönlendirmiştir. Aterosklerozun patogenezinde inflamasyonun önemli rol oynadığına dair artarak devam eden kanıtlar, vasküler enflamasyonun bir belirteci olan hsCRP'nin ve endotel disfonksiyon için bir risk faktörü olan homosisteinin, yüksek riskli KAH gruplarının tespitinde ve aterosklerozun ciddiyetinin değerlendirilmesinde kul-

lanılmalarına yol açmıştır.

Homosistein ile ilgili son 20 yıldır yapılan retrospektif ve prospektif çalışmalar homosisteinin KAH, SVO ve venöz tromboembolizm için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir^{13,14}. Orta düzeyde homosistein yüksekliğinin KAH için sigara ve dislipidemi gibi bağımsız bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Hiperhomosisteineminin hangi nedenlerle ateroskleroza yol açtığı konusunda birçok mekanizmalar öngörülmüştür. Bunlardan en çok kabul göreni direkt toksik endotelial hücre hasarırır⁴. Literatürde artmış homosistein seviyesinin KAH için sadece bağımsız bir risk faktörü olmadığı, aynı zamanda KAH'ın yaygınlığı ve koroner darlığın ciddiyeti ile de ilişkisinin olduğuna dair farklı veriler bulunmaktadır. Chao ve ark¹⁵ 192 hasta ile yaptıkları çalışmada homosistein yüksekliği ile KAH yaygınlığı ve ciddi stenoz ($> \%90$) arasında ilişki tespit etmişlerdir. Daha önceki çalışmalarda ise bu ilişki gösterilememiştir^{16,17}. Çalışmalardaki bu uyumsuz sonuçlar önemli kabul edilen darlığın farklı tanımlanmasından kaynaklanabilir. Kang ve ark.¹⁶ % 70 darlık düzeyini, Wilken ve ark.¹⁷ ise % 50 darlık düzeyini referans almışlardır. Çalışmamızda literatür ile uyumlu bir şekilde KAH grubunda plazma homosistein seviyesinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edildi^{18,19}. Fakat KAH'ın klinik formları arasında plazma homosistein seviyesinin istatistiksel olarak farklılık göstermediği ve homosistein düzeyinin KAH için bağımsız bir öngördürücü olduğu tespit edildi. Ancak literatürden farklı olarak modifiye Gensini Skoru ile homosistein düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmedi. Çalışmamızda modifiye gensini skora sistemi kullanmamız nedeniyle anlamlı korelasyon elde edilememiş olabilir ama skorlama sisteminin aterosklerozun ciddiyeti ve yaygınlığını değerlendirmede daha iyi bir değerlendirme sağladığı da bilinmektedir.

Ridker ve ark.⁶ sağlıklı kadın ve erkekleri 3-9 yıl boyunca takip ederek TK/HDL oranının ilerideki kardiyovasküler olaylar için güçlü birer öngördürücü olduğunu saptamışlardır. Ülkemizde de 1473 erişkinde yapılan bir araştırmada TK/HDL oranının Türk popülasyonu için KAH'ın bağımsız öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir²⁰. Çalışmamızda da KAH için TK/HDL oranının bağımsız bir öngördürücü olduğu tespit edildi. TK/HDL, KAH'ın varlığı ile ilişkiliydi. TK/HDL oranı, KAH'lı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek idi. ST elevasyonsuz MI'lı 107 hastada yapılan retrospektif bir çalışmada TK/HDL oranının KAH yaygınlığı ve çok damar hastalığıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir²¹.

Çalışmamızda ise en yüksek TK/HDL kuartilindeki (> 5,7) hastaların homosistein, hsCRP ve modifiye gensini skorları diğer kuartillerdeki hastalarla karşılaştırıldığında, hsCRP ve modifiye gensini skorlarının bu kuartildeki hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi (Şekil 1-3). TK/HDL oranı > 5.7 üzerinde olan hasta grubunda aterosklerozun daha yaygın olduğu ve enflamasyonun daha ön planda olduğu bu sonuçlardan hareketle söylenebilir. Bu nedenle TK/HDL > 5,7 olan KAH'lı hastalara agresif kolesterol düşürücü tedavinin erken dönemde başlanması önerilebilir.

Scholte AJ ve ark.²² 120 asemptomatik diyabetik hastada TK/HDL oranının anormal miyokardiyal stres görüntüleme için öngördürücü olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda diyabetik hastalarda TK/HDL oranı, diyabetik olmayanlara göre anlamlı olarak yüksekken (Şekil 2) homosistein düzeyleri her iki grupta benzerdi (sırasıyla 11.2 ve 10.6 p=0.7). Bundan dolayı diyabetik hastalarda TK/HDL oranının değerlendirilmesinin ayrı bir önemi olduğu kanaatindeyiz. Keech A. ve ark.²³ TK/HDL>4.0 olan 9795 tip 2 diyabetli hastada (2/3'ünde bilinen KAH olmayan) fenofibrat tedavisiyle TK/HDL oranının düşürülmesinin major kardiyovasküler olay ve özellikle de non-fatal Mİ sıklığını anlamlı olarak azalttığını belirtmişlerdir. Bu veriler ve bulgularımız doğrultusunda diyabetik hastalarda homosistein seviyesinden ziyade TK/HDL oranının takip edilmesi ve düşürülmesinin hastalarda gelececek kardiyovasküler olayların önlenmesi için daha faydalı olacağı aşıkardır.

Sonuç olarak KAH ve normal koroner anatomiye sahip olan hastalarda homosistein ve TK/HDL oranı benzer karakteristiğe sahip görünmektedir. TK/HDL'nin düşürülmesinin klinik önemi bilinmektedir. Çalışma sonuçlarımıza göre homosisteinin yüksek bulunmasının gerek KAH yaygınlığı ile ilişkisinin olmaması gerekse literatürde homosistein düşürücü tedavinin etkinliğine dair tartışmalı verilerin bulunması nedeniyle stabil KAH veya akut koroner sendromlarda homosistein düzeyinin bakılması yerine TK/HDL oranının değerlendirilmesinin uygun olabileceği kanaatindeyiz. TK/HDL oranının > 5.7 olduğu hastaların artmış KAH yükü ve artmış inflamatuvar aktiviteyle karşı karşıya olmaları nedeniyle daha agresif tedavi edilmeleri gerekmektedir. Ayrıca ülkemiz sağlık harcamalarındaki artan maliyetler de göz önünde bulundurulduğunda homosistein ölçümü yerine TK/HDL oranının kullanımı maliyet etkinlik açısından daha makul olabilir.

KAYNAKLAR

1. Reddy KS, Yusuf S. Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries. *Circulation* 1998; 97:596-601.
2. Selhub J. Homocysteine metabolism. *Annu Rev Nutr.* 1999; 19:217-46.
3. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol.* 1969; 56:111-128.
4. Faraci FM. Hyperhomocysteinemia: a million ways to lose control. *Arterioscl Thromb Vasc Biol.* 2003; 23:371-73.
5. Austin RC, Lentz SR, Werstuck GH. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. *Cell Death Differ* 2004; 11:S56-S64.
6. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97:2007-11.
7. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk Factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285:2481-85.
8. Auer J, Rammer M, Berent R, Weber T, Lassnig E, Eber B. Relation of C-reactive protein levels to presence, extent, and severity of angiographic coronary artery disease. *Indian Heart J* 2002; 54: 284-88.
9. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994; 90: 583-612.
10. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50:1-157.
11. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983; 51: 606-11.
12. Refsum H, Ueland PM, Svoldal AM. Fully automated fluorescence assay for determining total homocysteine in plasma. *Clin Chem* 1989;

- 35:1921-27.
13. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049-57.
 14. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J Jr, Hankey G, Yusuf S. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999; 131:363-75.
 15. Chao CL, Tsai HH, Lee CM. The graded effect of hyperhomocysteinemia on the severity and extent of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999;147:379-86.
 16. Kang SS, Passen EL, Ruggie N, Wong PWK, Sora H. Thermolabile defect of methylenetetrahydrofolate reductase in coronary artery disease. *Circulation* 1993; 88:1463-69.
 17. Wilcken DEL, Wang XL, Sim AS, McCredie RM. Distribution in healthy and coronary populations of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16:878-82.
 18. Tokgözoğlu SL, Alikaşifoğlu M, Atalar E, ve ark. Homosistein ve MTHFR genotipinin koroner arter hastalığı risk ve yaygınlığının belirlenmesindeki önemi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999; 27:598-603.
 19. Aksoy M, Öç M, Aksoy ŞN, ve ark. Bir Türk kohortunda plazma homosistein, folat, B12 vitamini düzeylerinin koroner arter hastalığı risk faktörü olarak önemi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2000; 28:481-88.
 20. Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001; 156:1-10.
 21. Penalva RA, Huoya Mde O, Correia LC, Feitosa GS, Ladeia AM. Lipid profile and intensity of atherosclerosis disease in acute coronary syndrome. *Arq Bras Cardiol.* 2008; 90:24-30.
 22. Scholte AJ, Schuijf JD, Kharagjitsingh AV. et al. Prevalence and predictors of an abnormal stress myocardial perfusion study in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008; Nov 5.
 23. Keech A, Simes RJ, Barter P. et al. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366:1849-61.