

Antioksidanlar ve Lipid Metabolizması

ANTIOXIDANTS AND LIPIDE METABOLISM

Yrd.Doç.Dr.Cihangir EREM*, Dr.Cemal TUNCER", Dr.Hasan EFE"*

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi *iç Hast. ABD, "Kardiyoloji ABD, ""Biyokimya ABD, TRABZON

ÖZET

Son yıllarda aterosklerotik hastalık tedavisinde antioksidanların potansiyel kullanımına karşı gittikçe artmakta olan bir ilgi vardır. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) fraksiyonunda iyi tanımlanmış bir antioksidan olan B-karoten kardiyovasküler risk azalmasında yararlı olabilir. Bazı vaka-kontrol çalışmalarında koroner arter hastalığı olan kişilerde askorbik asit ve vitamin E'nin azaldığı bildirilmiştir. Probukol, vitamin E ve B-karoten LDL oksidasyonuna karşı koruyucu olabilir.

Gelecekte aterosklerozun tedavi veya önlenmesi; yaşam tarzındaki değişiklikler ve farmakolojik ya da diyet tedavilerinden oluşan multidisipliner bir yaklaşımla olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz, Antioksidanlar

T Klin Kardiyoloji 1994, 7:121-124

SUMMARY

In recent years, there was an increasing interest in the potential use of antioxidants for the therapy of atherosclerotic disease. B-carotene which may be beneficial in reducing the risk of cardiovascular events. Is a well-recognized antioxidant in the low density lipoprotein (LDL) fraction. In some case-control studies decreased levels of ascorbic acid and vitamin E were reported in patients with coronary artery disease. Probucoi, vitamin E, and B-carotene may protect LDL from oxidation.

In the future, the treatment or prevention of atherosclerosis will involve all multidisciplinary approaches consisting of lifestyle modifications and pharmacological or nutritional therapies.

Key Words: Atherosclerosis, Antioxidants

Turk J Cardiol 1994, 7:121-124

Aterosklerozun gelişmesinde düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunun rolü anlaşıldıktan sonra tedavide antioksidanların kullanılması güncel hale gelmiştir. LDL'deki beta (p)- karoten antioksidan özelliğe sahiptir. Bu nedenle p-karotenin kardiyovasküler hastalıkların riskini azaltabileceği düşünülmüştür. Bazı çalışmalarda da koroner arter hastalığı (KAH) olanlarda askorbik asit ve E vitamininin eksik olduğu saptanmıştır (1,2,3).

LİPİD BOZUKLUKLARINDA SON GÖRÜŞLER

Son zamanlara kadar hiperlipidemilerde en önemli komponentin LDL olduğuna inanılıyordu. Günümüzde ise eğer hastada KAH varsa yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol ve trigliserid (TG) plazma düzeylerinin ölçülmesi de önerilmektedir (1).

Klinik çalışmalar hiperkolesteroleml tedavisi ile kardiyovasküler hastalık insidansının azaldığını göster-

mektedir (1-4,5). Aterosklerozun primer olarak önlenmesi için çalışmalar yoğun bir şekilde sürmektedir.

Klinik açıdan önemli olan total kolesterol ve LDL-kolesterol seviyeleri 1987'de NCEP (National Cholesterol Education Program)- tarafından açıklanmıştır (6). Eğer bir hastada risk faktörleri ve KAH yoksa, plazma LDL>160 mg/dL veya total kolesterol düzeyi > 200 mg/dL ise diyet önerilmektedir. KAH veya en az 2 risk faktörü varsa, LDL 130 mg/dL olsa bile takip ve tedavi gerekir. NCEP; risk faktörü olmayan bir hastada 3-8 aylık diyet tedavisiyle LDL seviyesi 191 mg/dL'nin altına düşürülemiyorsa ilaç tedavisi önermektedir, ilaç tedavisinde ana hedef plazma LDL düzeyini 130 mg/dL'nin altına düşürmektir, ideal olanı ise LDL'nin 100 mg/dL'nin altına düşürülmesidir (1).

Gerçekte NCEP kuralları Frederickson sınıflamasındaki 6 kategoriden sadece 2'si için (tip IIa ve IIb) uygulanmaktadır. Çünkü LDL'nin belirgin artışı sadece bu 2 kategoride vardır. Diğer tip dislipidemiler için görüş bildirmemektedir.

1992 NIH (National Institutes of Health) consensus konferansında yeni bir görüş ortaya konuldu. Burada düşük HDL ve yüksek TG beraberliği değerlendirildi (1,7). NCEP kuralı olarak sadece HDL<35 mg/dL ise KAH için risk faktörü kabul ediyordu. Total kolesterol düzeyi sağlıklı bir kişide >240 mg/dL, KAH veya en az

Geliş Tarihi: 10.2.1994

Kabul Tarihi: 18.5.1994

Yazışma Adresi: Yrd.Doç.Dr.Cihangir ERENİ

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
iç Hast. ABD, TRABZON

Turk J Cardiol 1994, 7

121

2 risk faktörü olanlarda >200 mg/dL ise sadece LDL ölçümü istenmekte, HDL ve TG ölçümü istenmemektedir. 1992 NIH konferansında ortak bir görüş olarak KAH için 2 veya daha fazla risk faktörü olan kişilerde total kolesterol düzeyine bakılmaksızın HDL ve TG düzeyinin ölçülmesi önerildi (7).

Aterosklerozun gelişmesinde rol oynayan ve değiştirilebilen klasik risk faktörleri, hiperkolesterolemi, sigara ve hipertansiyondur (2). Son yıllarda araştırmalar LDL'nin oksidasyonu üzerinde yoğunlaşmıştır. LDL oksidasyonu kandaki poliansatüre (doymamış) yağ asit miktarı ile ilişkilidir (8). Probukol, vitamin E ve p-karoten gibi lipidlerde çözülebilen vitaminlerin LDL'nin oksidasyonunda koruyucu bir role sahip olduğu düşünülmektedir (3,8-11). Bazı klinik çalışmalarda lipidler ve özellikle LDL oksidasyonunu engelleyici tedavi ile KAH riskinde azalma olduğu gösterilmiştir (12-14). Yapılan anjiyografik çalışmalarda ise başta LDL-kolesterol düzeyinin azaltılması olmak üzere lipid değiştirici tedavinin arter duvarına (özellikle koroner ve femoral arter) olan etkisi incelenmiş, sonuçta aterosklerozun gerilediği ya da ilerlemesinin yavaşladığı saptanmıştır (8,15-17).

Günümüzde aterosklerozun mekanizması daha iyi anlaşılma başlamıştır. LDL'nin alt sınıfları, HDL, lipoprotein (a), apoproteinler ve trigliseridler üzerinde yoğun araştırmalar yapılmıştır.

Ateroskleroz patogeneğinde LDL yüzeyindeki Apo B-100 oksidatif modifikasyona maruz kalır. Sonuçta LDL'nin aterojenik özelliği artar. Apo B-100 modifiye değilse normal lipid metabolizması seyrinde hepatositler ve diğer hücrelerdeki LDL reseptörleri tarafından tanınır. Aksi halde LDL makrofajlar tarafından alınır. Bu makrofajlar aterom oluşumunda rol oynayan köpük hücreleri (foam cells)'ne dönüşür. Lipid yüklü bu makrofajlar aterom plağının temel komponentidir (8). Son araştırmalar LDL kolesterolün oksidasyonunu önleyerek ve LDL'nin oksidatif gücünü azaltarak veya monosit ve makrofajların aktivitesini inhibe ederek bu olayı engellemek üzerinde toplanmıştır.

LDL'nin en az 7 alt sınıfı ayırt edilmiştir. Küçük ve dens LDL (B alt sınıfı) LDL'nin oksidasyon derecesi ile ilişki gösterir (18). Obesite, yüksek TG ve düşük HDL durumlarında alt sınıf B tipi yüksektir (19). Familial kombine hiperlipidemi (FKH) Apo B ve alt sınıf B tipi LDL'nin aşırı yapımı ile karakterizedir.

Hidroksi metil glutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri LDL kolesterol seviyesini düşüren en güçlü ajanlardır. LDL kolesterol düzeyini yaklaşık olarak %20-40 oranında düşüren bu ilaçlar HDL kolesterolü orta derecede artırır, trigliseridleri ise orta derecede azaltırlar (1). HMG-Co A redüktaz inhibitörleri veya niasin tedavisi Apo B'nin karaciğerden salgılanmasını inhibe eder. FKH ve aterosklerozlu hastalarda plazma lipoprotein düzeylerini yararlı yönde düşürür (20,21).

Son zamanlarda lipoprotein Lp(,) üzerinde yoğun bir ilgi vardır. Lp(,)nin KAH patogeneğinde bağımsız bir risk faktörü olduğu düşünülmüştür (3,22). LDL benzeri

bir lipoprotein olan Lp(j plazminojene çok benzeyen bir proteine bağlı olarak bulunur (23).

Plazminojen 5 adet peptid zincirinden oluşmuştur. Sistein aminoasit oranı fazladır. Her peptide "kringle" denir. Lp(,)da serum proteaz aktivitesi ve trombolitik aktivite yoktur. Yüksek Lp(,) düzeyleri plazminojenin trombolitik aktivitesini engeller. Sonuç olarak aterosklerozun trombolitik komponenti artar (24). Lp(,) seviyesi >30 mg/dL ise KAH riski 2 kat artar (25).

Lp(a) düzeyi yüksekse bypass graftlarındaki açıklık oranı düşer. Eğer hem LDL hem de Lp(,) yüksekse KAH riski çok artar (22). Son zamanlarda yapılan anjiyografi çalışmalarda da Lp(,) ile ateroskleroz arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (26,27).

LDL artışına neden olan diyet değişiklikleri Lp(,) düzeyini etkilemez. Ancak niacin, neomycin ve stanozolol Lp(a) düzeyini azaltmaktadır, fakat etki mekanizması kesin olarak bilinmemektedir (28,29).

HDL; kolesterolün periferik dokulardan karaciğere taşınmasını sağlar. Bu olayda rol alan enzim lesitin kolesterol asil transferaz (LCAT)'dir. LCAT kolesterolü esterleştirir ve onu HDL'nin iç kısmına yerleştirir. Kolesterolden zengin HDL partiküllerinin kolesterol kısmı LDL ve VLDL'ye aktarılabilir. Oluşan LDL ve VLDL karaciğer tarafından kullanılır (3,30). HDL seviyesi düştüğünde periferden kolesterol transportu azalır, ateroskleroz artar (3).

Hipertrigliseridemi şilomikron ve şilomikron artıklarının klirensini azaltır. Hipertrigliseridemide de KAH oranı artar. Bu artışın trigliseridlerin bizzat kendisinden ziyade beraberindeki diğer metabolik bozukluklara bağlı olduğu düşünülmektedir (31). Şilomikron kendisi aterosklerotik değildir, fakat şilomikron artıklarının aterojenik olduğuna inanılmaktadır. Bu artıklar normalde karaciğerdeki ilgili reseptörler tarafından hücre içine alınmaktadır.

TEDAVİ STRATEJİLERİ

1. LDL kolesterolde mutlak azalmaların değeri: LDL kolesterol seviyeleri, diyetle yağ asitleri alımını azaltarak değiştirilebilir. Diyet yağ alımı ile ateroskleroz arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (32).

2. LDL oksidasyonunun önlenmesi: Vitamin E, p-karoten ve probukol gibi antioksidan özelliği olan çeşitli ajanların güçlü antiaterojenik etkileri son zamanlarda değerlendirilmiştir. 800 İÜ vitamin E takviyesi ile hiperkolesterolemi vakalarında tiyobarbitürik asit reaktif madde (TBARS: oksidasyon kriteri) ve lipid peroksidasyon ürünleri azalmıştır (33).

Günde 600 mg vitamin E veya günde 1.5 g vitamin C ile 4 haftalık bir tedavide plazmada TBARS, doğal LDL ve düz kas ilişkili LDL azalır (34).

Probukol total kolesterolo' düzeyini yaklaşık %25 ve LDL kolesterol düzeyini yaklaşık %10-15 oranında azaltır. HDL kolesterol düzeyini de yaklaşık %30 azaltır. Trigliserid üzerine ise herhangi bir etkisi yoktur (1). Ayrıca güçlü antioksidan özelliğe sahiptir. İn vitro bu

bileşik, LDL oksidasyonunu ve köpük hücre oluşumunu, farelerde ateroskleroz gelişmesini engeller (35). Aterosklerozu engelleyici etkisinin probukolün direkt antioksidan özelliğine bağlı olup olmadığı kesin değildir. Bununla birlikte LDL kolesterolü azaltmayan probukol analogları hayvanlarda aterosklerozu önlemede güçlü bir etkiye sahiptir.

3. Makrofaj ve monositlerin inhibisyonu: Ateroskleroz makrofaj ve monositleri inhibe eden ilaçlarla da engellenebilir. Bu grubdaki ilaçlar omega-3 yağ asitleri ve lökotrien antagonistlerdir, Lökotrien B4 monositler ve lökositler için güçlü bir aktivatör ve kemotaktik bir maddedir. Omega-3 yağ asidi alımı monositlerde lökotrien B4 yapımını engeller. Omega-3 yağ asitleri ayrıca tromboksan A2, interlökin-1 ve platelet aktive edici faktörleri (PAF) inhibe ederek aterosklerozu etkiler (36). Bu basamakta etkili spesifik farmakolojik ilaçlar halen araştırılmaktadır.

4. ACAT inhibitörleri: ACAT (Acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase) kolesterolü esterleştiren bir enzimdir. Kolesterol esterleştikten sonra lipoprotein yapısına katılır. ACAT inhibe edilirse VLDL sentezi azalır. ACAT enzimi barsaklardan kolesterol emilimi için gereklidir. Böylece ACAT inhibitörleri HDL'deki kolesterol oranını artırır, barsaklardan kolesterol emilimini durdurur ve arter duvarında lipid birikmesini önler. Sonuç olarak ateroskleroz engellenmiş olur (37).

Aterosklerozu önlemede diğer bir yol squalen sentetaz enziminin inhibe edilmesidir. Squalen sentetaz enzimi farnesil pirofosfatı squalen'e çevirir. Squalen 7 basamak sonra kolesterole dönüşür. Squalen'e çevrilemeyen farnesil pirofosfat alternatif bir yolla ubiquinon veya dolichol'e dönüştürülür. Meydana gelen ubiquinon'un da antioksidan etkisi vardır. Böylece hem antioksidan bir molekül elde edilir, hem de kolesterol sentezi önlenmiş olur. Ubiquinon ayrıca kas hücresi fonksiyonu için de önemli bir moleküldür (3).

5. Kolesterol emiliminin inhibisyonu: Barsaktaki kolesterolün çoğu diyet değil safra kaynaklıdır. ACAT inhibitörleri ve kolesterol tutucu ajanlar kolesterolün barsaktan emilimini azaltarak ve karaciğerde artan LDL reseptör uptake aktivitesi yoluyla kanda LDL düzeyini azaltırlar. Kolesterol emilim inhibitörleri ile yapılan klinik çalışmalar halen devam etmektedir (3).

6. Kolesterol Ester Transfer Protein (CETP)'in inhibisyonu: Normalde HDL'den LDL ve VLDL'ye kolesterol transferi CETP aracılığıyla olur. Bu olay hiperlipidemik bazı kişilerde tehlikeli olabilir. HDL'den LDL ve VLDL'ye kolesterol transferi artarsa LDL ve VLDL gibi aterosjenik lipoproteinlerin düzeyi de artmış olur. CETP inhibe edilirse HDL kolesterol düzeyleri artar. LDL ve VLDL kolesterol düzeyleri ise azalır. CETP'nin eksik olduğu bir grup Japon'larda ileri derece yüksek HDL düzeyleri tesbit edilmiştir (38). Tavşanlarda CETP inhibisyonu HDL düzeylerinde belirgin bir artışa neden olmuştur (39). Bu tedavi yönteminin değerlendirilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. Besin Stratejileri: Çözünebilir lifli besinler, balık yağları, sentetik yağlar ve doğal antioksidanlarla ate-

roskleroz inhibe edilebilir. Uygun bir diyetle LDL seviyeleri düşürülebilir (40,41). Balık yağı VLDL ve trigliserid düzeylerini azaltabilir (42). Uzun zincirli stearik asid ve kısa zincirli yağ asitleri (Kaproik asit [10:0] ve kaprillik asid [8:0]) LDL kolesterol düzeyini artırmaz. Bunun aksine olarak, palmitik, mihstik ve lork yağ asitleri LDL düzeylerini artırır (43). Diyetle alınan yağ tipi ateroskleroz önlenmesinde önemli bir yöntemdir. Poliansatüre (doymamış) yağların diğer yağlara göre daha kolay oksidasyona uğradığı ve buna bağlı olarak LDL oksidasyonun ilerleyebildiği bilinmektedir. Yapılan çalışmalar oleik asitten zengin diyetin poliansatüre (doymamış) yağlardan zengin diyetle göre daha az oranda LDL oksidasyonuna yol açtığını göstermiştir (44).

Antioksidan sistemler; intrasellüler, ekstrasellüler ve membranöz olarak gruplandırılabilir (Tablo 1). Poliansatüre (doymamış) yağlardan zengin bir diyet LDL oksidasyonunu artırabilir. Antioksidan defans sistemleri olumsuz yönde etkilenir. Diyetdeki poliansatüre (doymamış) yağ alımı azaltılarak veya bunun yerine C vitamini veya, p-karoten gibi antioksidan tedavi ile LDL oksidasyonu ve ateroskleroz engellenir. Bu varsayımları destekleyecek yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte ilginç olarak tavşanlarda yapılan bir çalışmada probukol tedavisiyle E vitamini düzeylerinin arttığı beüdülmüştür (45).

SONUÇ

Aterosklerozun önlenmesi ve/veya regresyonu konusunda gelecekte önemli ilerlemeler olacaktır. Daha yeni HMG-Co A redüktaz inhibitörleri, ACAT inhibitörleri ve kolesterol emilimini engelleyici ajanlar ile antihiperlipidemik tedavi spektrumu genişleyecektir. HDL düzeylerini artırıcı ilaçlar ve antioksidanlar lipoprotein modifikasyonunu önleyebilir. Lökotrien inhibitörleri kullanılarak makrofaj fonksiyonları ateroskleroz aleyhine çevrilebilir. Diyet tedavisi diğer bir seçenektir. LDL reseptörü düzeyinde bozuklukları olan bazı hastalarda genetik mühendisliği de rol oynayabilir. Bir virüs aracılığıyla karaciğer hücrelerinin içine LDL reseptör genleri sokarak LDL reseptör sayısı artırılmaya çalışılmaktadır.

Ateroskleroz tedavisi ise yaşam biçiminin düzenlenmesine, lipoproteinlerin aterosjenik gücünü veya endotel değişirici etkilerinin önlenmesine yönelik farmakolojik ya da diyet tedavilerinden oluşan multidisipliner bir yaklaşımla olacaktır.

Tablo 1. Antioksidan defans sistemleri

intrasellüler	Ekstrasellüler	Membran
Askorbik asid	Albumin	fj-karoten
Katalaz	Askorbik asid	Ubiquinal-10
DNA onarım sistemleri	Seruloplasmin	E vitamini
DT-diaforaz	Haptogloblin	
Glutatyon (indirgenmiş)	Laktoferrin	
Meta! bağlayıcı proteinler	Transferrin	
Peroksidaz	Ürik asid	
Proieolitik sistemler	E vitamini	
Superoksid dismutaz		

KAYNAKLAR

- Gotto AM. Overview of current issues in management of dyslipidemia. *Am J Cardiol* 1993; 71:3-8.
- Walldius MD, Regnström J, Nilsson J, Moelgaard J, et al. The role of lipids and antioxidative factors for development of atherosclerosis. The probucol quantitative regression Swedish Trial (PQRST). *Am J Cardiol* 1993; 71:15-9.
- Davidson MH. Implications for the present and direction for the future. *Am J Cardiol* 1993; 71:32-6.
- Lipid research clinics program. The lipid research clinics coronary primary prevention trial results: I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251:351-63.
- LaRosa JC, Hunnigahake D, Bush O, et al. The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and a coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and the national heart, lung, and blood institute. *Circulation* 1990; 1721-33.
- The expert panel. Report of the national cholesterol education program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *Arch Intern Med* 1988; 148:36-69.
- National institutes of health. Consensus development conference statement: triglyceride, high density lipoprotein, and coronary heart disease [draft]. In: Bethesda MD. NIH (in press).
- Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Witztum JL. Beyond cholesterol: modification of low density lipoprotein that increases its atherogenicity. *Engl J Med* 1989; 320:915-24.
- Steinberg Q. Modifications of LDL that may enhance its atherogenic potential, in: *Atherosclerosis: A decade in perspective*. New York: Medical Information Services, 1991:4-5.
- Yamamoto A, Hara H, Takaichi S, Wakasugi Ji, Tomikawa M. The effect of probucol on macrophages, leading to regression of xanthomas and atherosclerotic lesions. *Am J Cardiol* 1988; 62:31-6.
- Kita T, Nagano Y, Yokode M, et al. Prevention of atherosclerotic progression in watanabe rabbits by probucol. *Am J Cardiol* 1988; 62:13-9.
- Cashin-Hemphill L. Femoral and coronary angiographic trials. *Am J Cardiol* 1993; 71:20-5.
- Coronary drug project research group. Clofibrate and niacin in coronary artery disease. *JAMA* 1975; 231:360-81.
- Frick MH, EB O, Haopa K, et al. The Helsinki heart study: Primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia: Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1986; 317:1237-81.
- Brown G, Albers J, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990; 323:1289-98.
- Kane JP, Malloy MJ, Ports TA, Philips NR, Diehl JC, Hovel RJ. Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. *JAMA* 1990; 264:3007-12.
- Cashin-Hemphill L, Mark WJ, Pogoda JM, Sanmarco ME, Azen SP, Blankenhorn DH. Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis: a four year follow-up. *JAMA* 1990; 264:3013-17.
- Austin MA, Horowitz H, Wijsman E, Krauss RM, Brunzell J. Bimodality of plasma apolipoprotein B levels in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1992; 92:67-77.
- Austin MA, Brunzell J, Fitch WL, Krauss RM. Inheritance of low density lipoprotein subclass patterns in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1990; 10:520-30.
- Vega GL, Grundy SM. Primary hypertriglyceridemia with borderline high cholesterol and elevated apolipoprotein-B concentrations-comparison of gemfibrozil vs. lovastatin therapy. *JAMA* 1990; 264:2759-63.
- Vega GL, Grundy SM. Management of primary mixed hyperlipidemia with lovastatin. *Arch Intern Med* 1990; 150:1313-19.
- Armstrong VW, Cremer P, Eberle P, et al. Inverse association between serum Lp (a) concentrations and angiographic assessment of coronary artery disease. Xerosis: Dependence on serum LDL levels. *Atherosclerosis* 1986; 62:149.
- Eaton DL, Fless GM, Kehn WJ. Partial amino acid sequence of apolipoprotein (a) shows that it is homologous to plasminogen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:3224.
- Miles LA, Fless GM, Levin EG, Scanu AM, Plow EF. A potential basis for the thrombotic risks associated with lipoprotein (a). *Nature* 1989; 339:301-3.
- Rosengren A, Wilhelmsen L, Enksson E, Risberg B, Wedel H. Lipoprotein (a) and coronary heart disease: a prospective case control study in a general population sample of middle aged men. *BMJ* 1990; 301:1248-51.
- Dahlen GH, Guyton JR, Anar M, et al. Association of levels of Lp (a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation* 1986; 74:758.
- Genest J Jr, Jenner JL, McMamara JR, et al. Prevalence of lipoprotein (a) [Lp(a)] excess in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991; 67:1039.
- Gurakar A, Hoeg JM, Kostner G, et al. Levels of Lp (a) decline with niacin and niacin treatment. *Atherosclerosis* 1985; 57:293.
- Albers JJ, Taggart HM, Applebaum-Bowden D, et al. Reduction of lecithin-cholesterol acyltransferase, apolipoprotein D, and the Lp (a) lipoprotein with the anabolic steroid stanozolol. *Biochim Biophys Acta* 1984; 795:293.
- Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA. A modern view of atherogenesis. *Am J Cardiol* 1993; 71:9-14.
- Austin MA. Plasma triglyceride and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11:2-14.
- Blankenhorn DH, Johnson RI, Mack WJ, Zein HAE, Vaiaia U. The influence of diet on the appearance of new lesions in human coronary arteries. *JAMA* 1990; 263:1646-52.
- Watkins TR, Bryan DL, Aherne BA, Jorda KL. Modification of CHD risk by vitamin E and flax seed supplementation (abstract 268). 9th International Symposium on Atherosclerosis. 1991: 268.
- Harats D, Ben-Naim M, Olbach Y, Hollander G, Stem O, Stem Y. Effect of vitamin C and E on susceptibility of lipoproteins to peroxidation induced by acute smoking. *Atherosclerosis* 1990; 85:47-54.
- Finckh B, Niendorf A, Rath M, Biesiegel U. Antiatherosclerotic effect of probucol in WHHL rabbits: Are there plasma parameters to evaluate this effect? *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40:77-80.
- Zhu B, Permyer WW. Modification of experimental and clinical atherosclerosis by dietary fish oil. *Am Heart J* 1990; 119:168-78.
- Sliskovic DR, White AD. Therapeutic potential of ACAT inhibitors as lipid lowering and antiatherosclerotic agents. *Trends Pharmacol Sci* 1991; 12:194-9.
- Inazumi A, Bruc-n ML, Hesler CB, et al. Increased high-density lipoprotein levels caused by a common cholesteryl ester transfer protein gene mutation. *M Engl J Med* 1990; 323:1234-38.
- Abuey M, Ca, cert GD. Effects of blocking plasma lipid transfer protein activity in the rabbit. *Biochim Biophys Acta* 1989; 1003:29-30.
- Davidson MH, Daughan LD, Burns JH, Bc-va J, Story K, Drennan KB. The hypocholesterolemic effects of beta-glucan in oatmeal and oat bran-a dose-control study. *JAMA* 1991; 265:1833-39.
- Kurt ismail. Arslan Nazım Atherosclerosis patogenezinde lipoproteinlerin rolü ile ilgili yeni görüşler, *Türk Tıp Bilimleri* 1993; 13:137-41.
- Davidson MH, Burns JH, Subbiah PV, Conn ME, Drennan KB. Marine oil capsule therapy for the treatment of hyperlipidemia. *Arch Intern Med* 1991; 151:1732-40.
- Bonanome A, Grundy SM. Effect of dietary stearic acid on plasma cholesterol and lipoprotein levels. *N Engl J Med* 1988; 318:1244-48.
- Parthasarathy S, Koo JC, Miller E, Barnett J, Witztum JL, Steinberg D. Low density lipoprotein rich in oleic acid is protected against oxidative modification; implication for atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:3894-98.
- Carew TE, Schwenke DC, Steinberg D. Antiatherogenic effect of probucol unrelated to its hypocholesterolemic effect. Evidence that antioxidants in vivo can selectively inhibit low density lipoprotein degradation in macrophage-rich streaks and slow the progression of atherosclerosis in the watanabe rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:7725-29.