

Klinik Araştırma

Diyabetik Koroner Kalp Hastalarında Risk Faktörlerinden, Homosistein, Lipoprotein (a) ve Von Willebrand Faktör Düzeyleri

Uzm.Dr. Gürkan ÇIKIM*, Dr. Ekrem AKSU**

Öz

Amaç: Koroner kalp hastalığı, birçok ülkede olduğu gibi ülkemizde de ölüm nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır. Koroner kalp hastalığına yol açan değiştirilebilir risk faktörleri, sigara, hipertansiyon, diyabet, diyet, obezite, sedanter yaşam ve hiperlipidemilerdir. Bu çalışmada değiştirilemez risk faktörleri içermeyen, erkek diyabetik koroner kalp hastalığındaki homosistein, lipoprotein (a), Von Willebrand faktör düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda yaş, cinsiyet, ailesel yatkınlık gibi değiştirilemez risk faktörleri içermeyen, vücut kitle indeksleri benzer 50-55 yaş aralığında, erkek bireylerden, koroner kalp hastalığı olup herhangi bir değiştirilebilir risk faktörüne sahip olmayanlar (10 hasta, Grup I), koroner kalp hastalığı olup sadece tip 2 diyabeti olanlar (12 hasta, Grup II) ve kontrol grubu (52 sağlıklı, Grup III) arasında homosistein, lipoprotein (a), Von Willebrand faktör düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Homosistein düzeyleri, Grup I: $16,5 \pm 4,1 \mu\text{mol/L}$, Grup II: $17,4 \pm 4,1 \mu\text{mol/L}$, Grup III: $11,8 \pm 2,4 \mu\text{mol/L}$, Lp(a) düzeyleri, Grup I: $24,5 \pm 6,1 \text{ mg/dL}$, Grup II: $32,9 \pm 3,8 \text{ mg/dL}$, Grup III: $20,8 \pm 4,6 \text{ mg/dL}$. Von Willebrand faktör düzeyleri, Grup I: $216,5 \pm 12,8 \text{ mU/mL}$, Grup II: $219,6 \pm 13,1 \text{ mU/mL}$, Grup III: $86,9 \pm 19,5 \text{ mU/mL}$ olarak saptanmıştır. Homosistein, Lp(a), Von Willebrand faktör düzeyleri, koroner kalp hastalığı olan her iki grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek ($p < 0,05$), koroner kalp hastalığı olan gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında Lp(a) düzeyinin Grup II'de anlamlı olarak arttığı diğer parametrelerin değişmediği görülmüştür.

Sonuç: Koroner kalp hastalığının öngörülmesinde, homosistein, Lp(a), Von Willebrand faktör F'nin diğer lipid parametreleri gibi rutin tetkikler arasında olması gerektiği, Lp(a)'nın konvansiyonel risk faktörü taşıyan koroner kalp hastalığı tanısında daha önemli olduğu, bu hastaların tanı ve takibinde daha etkili olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Koroner kalp hastalığı, Diyabet, Lipoprotein (a), Homosistein, Von Willebrand faktör

Levels of Homocysteine, Lypoprotein (a) and Von Willebrand Factor as Risk Factors in Coronary Heart Disease Patients

Abstract

Objective: Coronary heart disease is the leading cause of death in our country as is in the most countries. Changeable risk factors that cause coronary heart disease are smoking, high blood pressure, diabetes, diet, obesity, sedentary lifestyle, hyperlipidemias. In this study, levels of homocysteine, Lp(a) and Von Willebrand factor in male coronary heart disease patients without unchangeable risk factors were evaluated.

Material and Method: Male subjects with similar body mass index and age (50-55), without unchangeable risk factors such as age, sex and familial predisposition were included in the study. Levels of homocysteine, lypoprotein (a) and VonWillebrand factor of 10 coronary heart disease patients without changeable risk factors (Group I), 12 coronary heart disease patients with only type 2 diabetes mellitus (Group II) and 52 healthy individuals (Group III) were compared.

Results: Homocysteine levels were $16.5 \pm 4.1 \mu\text{mol/L}$, $17.4 \pm 4.1 \mu\text{mol/L}$, and $11.8 \pm 2.4 \mu\text{mol/L}$ in Group I, II and III respectively. Lypoprotein (a) levels were $24.5 \pm 6,1 \text{ mg/dL}$, $32.9 \pm 3.8 \text{ mg/dL}$, and $20.8 \pm 4.6 \text{ mg/dL}$ in Group I, II and III respectively. Von Willebrand factor levels were $216.5 \pm 12.8 \text{ mU/mL}$, $219.6 \pm 13.1 \text{ mU/mL}$ and $86.9 \pm 19.5 \text{ mU/mL}$ in Group I, II and III respectively. All three parameters were found higher in both coronary heart disease groups compared to control subjects. In two groups of coronary heart disease, lypoprotein (a) levels were significantly higher in Group II, and other parameters were similar.

Conclusion: We suggest homocysteine, lypoprotein (a) and Von Willebrand factor should be included into routin parameters in coronary heart disease detection and it is concluded that lypoprotein (a) is significant in diagnosis and following of coronary heart disease with conventional risk factors.


Keywords: Coronary heart disease, Type 2 diabetes mellitus, Lypoprotein (a), Homocysteine, Von Willebrand factor

* Necip Fazıl Şehir Hastanesi Biyokimya Bölümü, Kahramanmaraş.

** Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş.

Yazışma Adresi: Gürkan Çıkım, Necip Fazıl Şehir Hastanesi Biyokimya Bölümü, Kahramanmaraş. e-posta drgurkanc@hotmail.com

Geliş Tarihi: 03.07.2018 Kabul Tarihi: 24.07.2018

Quick Response Kod:	Bu makaleye online erişim
	Website: http://www.medicalnetwork.com.tr • e-posta: kardiyoloji@medicalnetwork.com.tr
	<i>Bu çalışmanın kaynak olarak gösterimi: Çıkım G. ve Aksu E. Diyabetik Koroner Kalp Hastalarında Risk Faktörlerinden, Homosistein, Lipoprotein (a) ve Von Willebrand Faktör Düzeyleri. MN Kardiyoloji 2018;25(3):138-142</i>

Giriş

Günümüzde koroner kalp hastalığı (KKH), birçok ülkede olduğu gibi ülkemizde de ölüm nedenleri arasında birinci sırada yer almakta olup, ölüm oranının 1990-2020 yılları arasında %28,9'dan %36,3'e yükseleceği ön görülmektedir.^{1,2} KKH hastalığı koroner arterlerdeki tıkanmaya bağlı olarak miyokardın beslenememesi sonucunda iskemiye bağlı patolojik olaylar olarak tanımlanmakta olup, en sık neden olarak ateroskleroz gösterilmektedir.^{3,4}

Ateroskleroz, kronik ilerleyici, lümeneye doğru genişleyen, arterlerde daralma yapan, intimada aterom adı verilen plaklarla karakterizedir.^{5,6} Koroner arterlerdeki bu daralma sonucunda kan akımı azalmakta, iskemik değişiklikler olmakta ve KKH meydana gelmektedir. KKH risk faktörleri incelendiğinde değiştirilemez risk faktörleri arasında; yaş, cinsiyet, ailesel yatkınlık, değiştirilebilir risk faktörleri arasında; sigara, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, obezite, sedanter yaşam, sayılmaktadır.⁶⁻¹¹

Diyabet, endotelde non-enzimatik glikolizasyona neden olarak yapıyı hasara uğratmakta, fonksiyon bozulmasına neden olarak ateroskleroza zemin hazırlamaktadır. Diyabette ateroskleroz, diyabetik olmayanlara oranla daha erken yaşlarda başlamakta ve daha hızlı seyir göstermektedir.¹² KKH açısından son yıllarda üzerinde durulan risk göstergeleri arasında; homosistein, Von Willebrand faktör (VWF), lipoprotein a (Lp(a)) bulunmaktadır. Homosistein; metiyoninden oluşan, remetilasyon ve transsülfürasyon yoluyla metabolize olan serbest radikal benzeri etki gösteren bir aminoasittir.^{13,14} Homosisteinin özellikle endotel disfonksiyonu yaparak KKH riskini artırdığına dair birçok çalışma mevcuttur.^{15,16} Lp(a), fibrinojen ve ekstrasellüler matrikse affinitesi fazla olan plazminojen ile yapısal benzerlik gösteren, ate-

rosklerotik plaklardaki mikrotrombüslerin çözümünü inhibe eden bir lipoproteindir.^{17,18} Lp(a) artışının KKH riskini artırdığına dair çalışmalar mevcuttur.^{19,20}

Von Willebrand faktör, yapısında trombositlerin bağlanması için multimerler bulunan, endotel tarafından sentezlenen Weibel-Palade cisimlerinde depolanan proteindir.²¹ VWF trombositlerin endotele adezyonunu, sonrasında da ktivasyonunu başlattığı, aynı zamanda da faktör VIII'nin (F VIII) aktivasyonuna yardımcı olduğu ve KKH riskini artırdığı gösterilmiştir.^{22,23} Bu çalışmada benzer özelliklere sahip sağlıklı kişiler ile hiçbir değiştirilebilir risk faktörü içermeyen KKH ve risk gruplarından sadece diyabeti olan KKH arasındaki homosistein, Lp(a), Von Willebrand faktör düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Kardiyoloji kliniğine göğüs ağrısıyla başvuran hastalar çalışmaya dahil edildi. Miyokard enfarktüsü geçirmiş veya yapılan koroner anjiyografi sonucunda kritik lezyonu olan ve beraberinde ilgili damara ait segmentte kontraksiyon kusuru izlenen, hiçbir risk faktörü (sigara, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, obezite, sedanter yaşam) olmayan hastalar Grup I (n=10), risk faktörlerinden sadece tip 2 diyabeti olanlar Grup II (n=12) ve değiştirilebilir risk faktörleri olmayan, tamamen sağlıklı olanlar Grup III (n=52, kontrol grubu) olarak oluşturuldu. Çalışmaya benzer yaş ve vücut kitle indeksi olan erkek bireyler alındı. Diyabet için açlık kan şekeri >140 mg/dL veya postprandiyal 2. saatte kan şekeri >200 mg/dL kriter olarak kabul edildi.

Hastalardan en az 12 saat açlıktan sonra kan alındı ve Lp(a), VWF, homosistein düzeyleri değerlendirilmek üzere -20 °C'de saklandı. Homosistein düzeyleri plazmada, ELISA yöntemiyle L-homosisteinin enzimatik ola-

rak S-adenozil-L-homosisteine dönüşümü sonucu oluşan anti S-adenozil homosistein antikorlarının ölçümüne dayanmaktadır. Ölçüm için ELx800 (USA) cihazı kullanılmış ve sonuçlar $\mu\text{mol/L}$ olarak, VWF düzeyleri, plazmada ELISA yöntemiyle ELx800 (USA) cihazında ölçülmüş ve sonuçlar mU/mL olarak verilmiştir. Çalışmada Imubind (Norveç) marka kitler kullanılmıştır. Lp(a), serumda Space protein analizöründe çalışılmış sonuçlar mg/dL olarak verilmiştir.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizinde SPSS 9.0 programı kullanılmıştır. Ana gruptaki karşılaştırmalarda student-t testi, alt gruplar arasında, Mann-Whitney U testi ile ikili karşılaştırma yapılmış, $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Hasta grubunun yaş ortalaması: Grup I: 50.5 ± 8.07 , Grup II: 52.4 ± 6.0 , kontrol grubu: 48.3 ± 6.9 , Vücut kitle indeksi hasta grubu: Grup I: 26.7 ± 2.3 , Grup II: 28.6 ± 4.3 , kontrol grubu: 25.1 ± 2.7 idi. Yaş ve VKİ açısından gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark yoktu $p > 0,05$. Homosistein düzeyleri, Grup I: $16,5 \pm 4,1$ $\mu\text{mol/L}$, Grup II: $17,4 \pm 4,1$ $\mu\text{mol/L}$, Grup III: $11,8 \pm 2,4$ $\mu\text{mol/L}$, Lp(a) düzeyleri, Grup I: $24,5 \pm 6,1$ mg/dL , Grup II: $32,9 \pm 3,8$ mg/dL , Grup III: $20,8 \pm 4,6$ mg/dL . VWF düzeyleri, Grup I: $216,5 \pm 12,8$ mU/mL , Grup II: $219,6 \pm 13,1$ mU/mL , Grup III: $86,9 \pm 19,5$ mU/mL olarak saptanmıştır. Homosistein, Lp(a), VWF faktör düzeylerinin, KKH olan her iki grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu ($p < 0,05$), KKH olan gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında Lp(a) düzeyinin Grup II'de anlamlı olarak arttığı, diğer parametrelerin değişmediği görülmüştür (Tablo 1).

Tablo 1: Hasta ve kontrol gruplarında risk göstergelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Homosistein ($\mu\text{mol/L}$)	$16,5 \pm 4,1$	$17,4 \pm 4,1$	$11,8 \pm 2,4$
Lp(a) (mg/dL)	$24,5 \pm 6,1$	$32,9 \pm 3,8$	$20,8 \pm 4,6$
VWF (mU/mL)	$216,5 \pm 12,8$	$219,6 \pm 13,1$	$86,9 \pm 19,5$

Lp(a): Lipoprotein a, VWF: Von Willebrand faktör

Tablo 2: Hasta ve kontrol grupları arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Değişkenler	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Total kolesterol (mg/dL)	$206,2 \pm 35,9$	$206,8 \pm 38,9$	$190,2 \pm 37,2$
Trigliserid (mg/dL)	$188,5 \pm 35,8$	$189,4 \pm 60,6$	$164,6 \pm 54,3$
Düşük yoğunluklu lipoprotein (mg/dL)	$132,4 \pm 31,3$	$128,6 \pm 24,4$	$121,6 \pm 32$
Yüksek yoğunluklu lipoprotein (mg/dL)	$43,5 \pm 7,4$	$42,2 \pm 8,4$	$46,2 \pm 12,6$

Total kolesterol düzeyleri sırasıyla Grup I, II, III'te: $206,2 \pm 35,9$, $206,8 \pm 38,9$ ve $190,2 \pm 37,2$ mg/dL , trigliserid düzeyleri: $188,5 \pm 35,8$, $189,4 \pm 60,6$, $164,6 \pm 54,3$ mg/dL , LDL kolesterol düzeyleri: $132,4 \pm 31,3$, $128,6 \pm 24,4$, $121,6 \pm 32$ mg/dL , HDL kolesterol düzeyleri: $43,5 \pm 7,4$, $42,2 \pm 8,4$, $46,2 \pm 12,6$ mg/dL olarak saptanmıştır. (Tablo 2). Total Kolesterol, LDL, HDL ve KKH olan her iki grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu ($p < 0,05$), trigliserid düzeyleri açısından anlamlı bir farkın olmadığı ($p > 0,05$), KKH grupları bu parametreler açısından kendi aralarında karşılaştırıldığında anlamlı bir farkın olmadığı ($p > 0,05$) tespit edilmiştir.

Tartışma

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, 2020 yılında KKH'ya bağlı ölüm oranının %36,3'e yükseleceği ön görülmektedir.^{1,2} Bu nedenle KKH'nın oluşumunu engellemek, hastalığın ilerlemeden, erken dönemde tanısını koymak çok önem arz etmektedir. KKH risk faktörleri incelendiğinde değiştirilemez risk faktörleri arasında; yaş, cinsiyet, ailesel yatkınlık, değiştirebilir risk faktörleri arasında; sigara, hipertansiyon, diabetes mellitus, diyet, hiperlipidemi, obezite, sedanter yaşam ve stres sayılmaktadır.⁶⁻¹¹ Yaptığımız çalışmada hiçbir risk faktörü içermeyen KKH ve risk faktörlerinden sadece diyabeti olan KKH'da, hastalık için bağımsız risk faktörü kabul edilen, homosistein, ile birlikte Lp(a), VWF düzeylerini, tamamen sağlıklı kişilerdeki düzeylerle karşılaştırarak bu parametrelerin hastalığın belirlenmesindeki önemini, aynı zamanda hasta olanlar arasında aynı parametreleri karşılaştırarak bu parametrelerin diyabeti olan KKH'da değişimlerini araştırdık.

Bostom ve arkadaşları²⁴, 10 yıl boyunca 60 yaş üstü kadın ve erkeklerde KKH'ye bağlı ölümleri araştırmış, homosisteinin bu ölümlere neden olan bağımsız bir risk faktörü olduğunu saptamışlardır. Della-Morte ve ark.²⁵ yaptıkları çalışmada homosistein düzeyleri aşırı yüksek olan bireylerde prematür ateroskleroz riskinin artmakta olduğunu saptamışlardır. Wang ve ark.'nın²⁶ yaptığı çalışmada, homosistein düzeylerinin düşürülmesiyle KKH gelişiminin azaltılabileceği gösterilmiştir. Çalışmamızda da her iki KKH grubunda, sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu durumun nedeni olarak homosisteinin endotel disfonksiyonu yapması, aterogeneze neden olan LDL, okside LDL gibi moleküllerin zedelenmiş endotele ulaşmaları ve toplanması, arkasından makrofaj ve T lenfositlerin olaya katılmaları, düz kas proliferasyonu, bağ dokusu gelişimi, ateroskleroz oluşumu gösterilmektedir.²⁷

Yapılan çeşitli çalışmalarda KKH'da Lp(a) düzeylerinin artmış olduğu gösterilmektedir.^{28,29} Yaptığımız çalışmada benzer olarak Lp(a) düzeyleri her iki KKH grubunda, sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Lp(a)'nın plazminojen ile yapısal benzerliği olduğu, fibrinojen ve fibrin reseptörlerine bağlanmak için plazminojen ile yarıştığı bu nedenle trombotik etkilere yol açtığı belirtilmektedir.^{28,20} Birçok çalışmada VWF düzeylerinin KKH'da artış yaptığı gösterilmiştir.^{30,31} Çalışmamızda da hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. VWF'nin özellikle endotelden salındığı, trombositlerin endotele adezyonu, aktivasyonunu başlatmakta olduğu, fibrinojenin bağlanmasını destekleyen trombosit glikoprotein IIb-IIIa'yı etkileyerek trombosit agregasyonuna neden olduğu, aynı zamanda

da faktör VIII'nin (F VIII) aktivasyonuna yardımcı olarak, KKH riskini artırdığı ileri sürülmüştür.^{23,32}

Araştırmacılar diyabetin KKH için değiştirilebilir risk faktörleri içinde olduğunu göstermişlerdir. Diyabet ile hipertansiyon, dislipidemi gibi diğer risk faktörlerinin birlikte bulunması oldukça sıktır. Diyabetteki ateroskleroz oluşumunun birçok mekanizması vardır.³³⁻³⁵ Endotel disfonksiyonu en önemli nedenlerden birisi olmakla birlikte, enflamasyon, endotel geçirgenliğinin artması, ekstrasellüler matris yapımında artış, nitrik oksit (NO) azalması, hiperkoagülabilite ve trombus oluşumunun kolaylaşması, oksidan-antioksidan sistemdeki dengenin oksidanlar lehine bozulması lipoproteinlerin glikolize olarak yapısındaki değişim olarak özetlenebilir.³⁶⁻³⁸ Çalışmamızda hiçbir risk faktörü içermeyen KKH ile sadece diyabeti olan KKH grubundaki homosistein, Lp(a), VWF düzeylerini, karşılaştırdığımızda, diyabetik KKH grubunda sadece Lp(a) düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiğini, diğer parametreler arasında istatistiksel bir fark bulunmadığını saptadık. Ancak özellikle KKH gruplarındaki hasta sayısının az olması çalışmamızı kısıtlamaktadır. Bu nedenle bu konuda daha fazla hasta sayısı içeren geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Koroner kalp hastalığı riskinin belirlenmesinde, homosistein, Lp(a), Von Willebrand faktörün diğer lipid parametreleri gibi rutin tetkikler arasında olması gerektiği, Lp(a)'nın konvansiyonel risk faktörü taşıyan KKH'da risk göstergesi olarak daha önemli olduğu, bu hastaların risk belirlemesi ve takibinde daha etkili parametre olabileceği düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, Başar Ö. Prevalence of Coronary Mortality and Morbidity in the Turkish Adult Risk Factor Study: 10-year Follow-up Suggests Coronary "Epidemic". Turk Kardiyol Dern Ars 2001;29(1):8-19.
2. Balcioğlu H, Ulus T, Sarı Y, Bilge U, Ünlüoğlu İ. Koroner Arter Hastalığı Tanısı Olanlarda Grip Aşısı Yaptırma Oranları ve Motivasyon. Osmangazi Tıp Dergisi 2017;39(1):26-30.
3. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. N Engl J Med 1992;326:242-50.
4. Halit Z. Ateroskleroz patogenezi. Deneysel ve Klinik Tıp Dergisi 2012;29:101-06.
5. Genest JJ, McNamara JR, Salem DN, Wilson PW, Schaefer EJ, Malinow MR. Plasma homocyst(e)ine levels in men with premature coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1990; 16(5): 1114-19.
6. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2006;113:85-151.
7. Dallongeville J, Banegas JR, Tubach F, et al. EURIKA Investigators. Survey of physicians' practices in the control of cardiovascular risk factors: the EURIKA study. Eur J Prev Cardiol 2012;19(3):541-50.
8. Greenland P, Alpert, JS Beller, et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk

- in asymptomatic adults. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 50-103.
9. Ghosal S, Sinha B. Secondary cvd prevention-Lipid modification strategies: A critical analysis. *Diabetes Metab Syndr* 2017;11 (1):187-93.
 10. Hopkins PN, Williams RR. Human genetics risk and coronary heart disease:publichealth perspective. *Ann Rev Nutr* 198;9:303-45.
 11. Jonas MA, Oates JA, Ockene JK, Hennekes CH. Statment on smoking and cardiovascular disaese for healthcare professionals. *Circulation* 2010;86:1664-69.
 12. American Diabetes Association Consensus Statement. Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1990:13(1):53-59.
 13. Mineer SE, Evroski J, Cole D. Clinical chemistry and molecular biology of homocysteine metabolism. *An Update Clin Bioch* 199730(3):189-201.
 14. Chen C, Halkos ME, Surowiec SM, Conklin BS, Lin PH, Lumsden AB. Effects of homocysteine on smooth muscle cell proliferation in both cell culture and arteryperfusion culture models. *J Surg Res* 2000;88:26-33.
 15. Moroni G, Novembrino C, Quaglini S, et al. Oxidativestress and homocysteine metabolism in patients with lupus nephritis. *Lupus* 2010;19:65-72.
 16. Roifman I, Beck PL, Anderson TJ, Eisenberg MJ, Genest J. Chronic inflammatory diseases andcardiovascular risk: a systematic review. *Can J Cardiol* 2011;27:174-82.
 17. Bostom G, Cupples LA, Jenner JL. Elevated plasmalipoprotein (a) and coranary heart disease in men aged 55 years and younger. *Arch Intern Med* 1996;276:544-48.
 18. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, et al. Emerging risk factors collaboration. lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009; 302: 412-423.
 19. Carol AF, Ruben GW, et al. The relationship between Lp(a) and CVD outcomes: a systematic review. *Lipids Health Dis*; 2016:15:95.
 20. Vucković B, Derić M. Lipoprotein(a): A link between thrombogenesis and atherogenesis. *Med Pregl* 2007;60:37-41.
 21. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, et al. Update on the pathophysiology and classification of vonWillebrand disease: a report of the Subcommittee on vonWillebrand Factor. *J Thromb Haemost* 2006;4(10):2103-14.
 22. Israelsson B, Tengborn L, Hultberg B. Homocysteine, factor VII and antithrombin III in subjects with different gene dosage for cystathionine beta-synthase. *J Inherit Metab Dis* 1989;12(4):475-82.
 23. Jansson JH, Nilsson TK, Johnson O. VonWillebrand factor in plasma: a novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death. *Br Heart J* 1991;66:351-55.
 24. Bostom AG, Rosenberg IH, Silbershatz H, et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 1999;131(5):352-55.
 25. Della-Morte D, Beecham A, Rundek T, et al. Genetic linkage of serum homocysteine in Dominicanfamilies: The family study of stroke risk and carotid atherosclerosis. *Stroke* 2010;41:1356-62.
 26. Wang X, Qin X, Demirtas H, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: A meta-analysis. *Lancet* 2007;369:1876-82.
 27. Abdo AI, Rayner BS, van Reyk DM, Hawkins CL. Low-density lipoprotein modified by myeloperoxidase oxidants induces endothelial dysfunction. *Redox Biol* 2017;13:623-32.
 28. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987;330(6144):132-37.
 29. Qibin Qi, Lu Qi. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease in diabetic patients. *Clin Lipidol* 2012;7(4):397-407
 30. Conlan MG, Folsom AR, Finch A, et al. Associations of factor VI II and vonWille brand factor with agerace, sex, and risk factors for atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Com munities (ARIC) Study. *Thromb Haemost* 1993;70(3): 380-85.
 31. Price JF, Mowbray PI, lee AJ, et al. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J* 1999;20:344-53.
 32. Ruggeri ZM. Old concepts and new developments in the study of platelet aggregation. *J Clin Invest* 2000;105(6): 699-701.
 33. Heinecke JW. Mechanisms of oxidative damage of low density lipoprotein in human atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1997;8:268-74.
 34. Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J Lipid Res* 1987;28:613-28.
 35. Reaven GM. Abnormal lipoprotein metabolism in noninsulin dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1987;83 (Suppl 3A):31-40.
 36. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998;81 (4A):18B-25B.
 37. Willams SB, Cusco JA, Roddy MA, et al. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1996;27: 567-74.
 38. Witztum JL, Horkko S. The role of oxidized LDL in atherogenesis: immunological response and antiphospholipid antibodies. *Ann N Y Acad Sci* 1997;811:88-99.