

ATEROSKLEROZDA RISK FAKTÖRLERİ

Dr. O İcaay Sağkan*

Key words : Atherosclerosis, risk factors
Anahtar terimler : Aterosklerozis, risk faktörleri

Son 20-30 yıldır yapılan epidemiyolojik araştırmalarda bazı faktörlerin koroner arterlerde ateroskleroz insidansını arttırdığı saptanmış ve bu faktörler risk faktörü olarak adlandırılmıştır.

Risk faktörlerini aşağıda bildirilen şekilde sınıflandırabiliriz.

I — Değiştirilemeyen risk faktörleri: Yaş, cins, aile öyküsü.

II — Değiştirilebilen risk faktörleri: Serum lipid fazlalığı, satüre yağ-kolesterol den ve total yağdan zengin diyet, sigara, hipertansiyon, diabet, şişmanlık. Bu faktörlere minor faktörler eklenebilir: Şahsiyet-Tip, fizik aktivite azlığı, psiko-sosyal gerginlik, oral kontraseptiv ve diğer çeşitli faktörler: Suyun sertliği, sudaki reaktivite, Ca, Mg, Cr, Cu/Zn gibi mineralerin dengesizliği, vücut yapısı, şehir ve kırsal yaşam, kan grubu, feçeste selüloz azlığı v.s gibi¹.

Risk faktörleri ateroskleroz insidansını arttırdığı gibi klinik belirtilerin erken ortaya çıkmasına neden olur. Risk faktörlerinin aterosklerozdaki tesir mekanizması muhtemelen;

- Damar duvarında endotel lezyonlarını meydana getirmesi.
- Damar duvarı ile trombosit arasındaki karşılıklı ilişkiyi değiştirmesidir.

Genetik Faktörler:

Bilhassa genç hastalarda aterosklerozun gelişmesi ile genetik faktörler arasında yakın bir ilişkinin olduğunu belirten gözlemler vardır. Fakat genetik faktörlerin yanı sıra beslenme, sosyo - ekonomik, çevre faktörleri ile diğer risk faktörlerinin rolü olduğu bir gerçektir.

* Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Profesörü

Bir hipoteze göre, genetik faktörler, arteriel damar duvarının endotelial lezyonlara cevabını artırır. Doğumdan evvel veya hemen sonra fibroblastlarda, düz adale hücrelerinde ve kollojen sentezinde artış meydana gelir. Neufield ve ark. kadın ve erkeklerin koroner arterlerinde kollojen doku teşekkülünde esasta intrensek bir faktörün sorumlu olduğunu belirttiler². Dock ve Schornagel^{3, 4} erkek çocuklarda fokal intimal kalınlaşmanın kız çocuklarından üç kat daha fazla olduğunu, koroner arter hastalığı insidansının erkeklerde kadınlara nazaran fazla olmasının ihtimal kalınlaşmacaki fark ile açıklanabileceğini belirttiler.

Peasonen⁵ infeksiyon dışı hastalıklardan vefat eden 1 yaşın altındaki Fin'li çocuklarda koroner arterin intima kalınlığını ölçtü ve ebeveynleri Finlandiya'nın kuzeyinde doğanların, güneyinde doğanlara nazaran intima kalınlığının fazla olduğunu saptadı. Bu çalışma oldukça enteresandır, zira uzun zamandan beri Kuzey Finlandiya'da ateroskleroz insidansının Güney Finlandiya'dan fazla olduğu bilinmektedir.

Fuster ve ark.⁶ ve bizim yaptığımız gözlemlerde genç yaşta meydana gelen aterosklerotik kalp hastalığında aile öyküsü veya sigaranın rolü açıktır⁷. Familial hiperkolesterilemi dışında ateroskleroz insidansının artması ile beraber bulunan bir genetik anomali de homocystinüridir⁸.

Seks:

Klinik olarak koroner aterosklerozun erkeklerde kadınlara nazaran daha fazla olduğu bilinmektedir. Bu oran 30-44 yaşları arasında 13/1 dir⁹. Kadın ve erkek arasındaki koroner ateroskleroz farkı menopoza sonra azalmaktadır. Menopoza giren 40-50 yaşları arasında kadınlarda koroner arter hastalığı insidansı aynı yaşlarda menopoza girmeyen kadınlara oranla 3 kat daha fazla bulundu¹⁰. Kadınlarla erkekler arasındaki farkın nedeni olarak estrogenin koruyucu tesiri, kan lipitleri ve hematokrit farkı, kadınlarda sigara içiminin azlığı, stresslere daha az maruz kalması gibi faktörler kabul edilir^{11, 12}. Cauley ve ark.¹³ estrogen kullanan menopozlu kadınlarda HDL'in estrogen kullanmayanlara oranla fazla olduğunu, estrogenin HDL üzerine tesir ederek total HDL-C yi arttırdığını gösterdi.

Oral kontraseptiv kullanan kadınlarda, myokard infarktüsünden ölüm oranı 40 yaşından önce % 2,8, 40-44 yaşlarında ise % 4,7 artar¹⁴. Oral kontraseptivlerde yüksek dozlarda bulunan progesteron, estrogenin aksine HDL kolesterin miktarını azaltmaktadır¹⁵.

Sosyal Faktörler ve Stressler :

Şehirleşme, iş değiştirme, ailevi çalışmalar gibi bazı sosyal faktörlerle koronar arter hastalığı arasındaki ilişkinin varlığını belirten sayısız araş-

tirmalar vardır. Meslek hayatında meydana gelen değişiklikleri izleyen yıllarda myokard infarktüsünün çok daha sık olarak görüldüğü saptanmıştır. Aynı stresslerin tekrarı ile katekolaminlerin devamlı salınımı lipid metabolizması üzerine tesir ederek aterogenezi kolaylaştırır.

Sedanter Hayat :

Morris¹⁶, Londra'da otobüs şoförleri ve kontrolörleri arasında yaptığı araştırmalarda fizik aktivite ne kadar fazla ise koroner aterosklerozun o kadar az görüldüğünü saptadı.

Zamanımızın yaşam şartları fizik aktiviteyi oldukça kısıtlamaktadır. Son yıllarda düzenli eksersizlerle yüksek dansiteli lipoproteinlerin ve HDL'nin arttığını bildiren sayısız yayınlar vardır^{17, 18, 19, 20, 21}.

Davranış :

Rosenman ve Friedman²² USA da 3182 bireyi davranış tiplerine göre ikiye ayırdı.

A tipli bireyler, erken ateroskleroza adaydır. Sabırsız, yükselme hırslı olan, rekabet eden, agresif karakterlidir. 40 yaşından sonra koroner ateroskleroz insidansı bu tiplerde daha fazla bulunmuştur.

B tipli bireyler bunun tam aksi karakterli olanlardır.

Tip ne olursa olsun nörotik ve obsesyonel yapılı bireylerde tütün, hipertansiyon gibi risk faktörleri daha etkili olmaktadır.

Yüksek Kalorili Diyet ve Lipid Dengesizliği :

Yapılan sayısız araştırmalarda aterosklozdan ölüm oranı ile beslenme şekli arasında sıkı bir ilişki gösterildi. Biz çok araştırıcı lipidler beslenmedeki önemli rolü üzerinde durdu. Kalorinin % 20 den azının yağlardan sağlandığı ülke ve bölgelerde ateroskleroz riskinin az olduğu saptandı. Bunun aksi olarak kalcrinin % 40'ını yağlardan sağlayan bölgelerde ise bu riskin arttığı görüldü^{23, 24}.

Buna en güzel örnek Japonya'da aterosklerotik kalp hastalığı insidansı % 20 iken Finlandiya'da % 198 oluşudur. Diyeteki yağ alımı ile kolesterol miktarı arasındaki ilişkiyi gösteren diğer bir çalışma Japonya; Hawaii ve Kaliforniya'da yaşayan Japonlarda yapıldı. Japonya'da kalorinin % 15'inin, Kaliforniya'da ise % 36,7 sinin yağlardan sağlandığı ve bundan dolayı Japonya'da yaşayanlarda kolesterol miktarının ortalama 180 mg/L, Hawaii'dekilerde 218 mg/L, Kaliforniya'da yaşayanlarda ise 225 mgr/L bulunduğunu gösterildi²⁵.

Diyette hayvansal ve bitkisel yağ miktarının önemi de anlaşıldı. Bilindiği gibi hayvansal yağlar satüre yağ asidlerinden zengindir. Bu yağlar organizmada LDL'leri oluşturmaktadırlar. Bitkisel yağlarda insatüre yağ fazladır; insatüre yağlar ise LDL'den ziyade HDL fraksiyonu içinde yer almaktadırlar. Yüksek HDL-kolesterol düzeyinin ateroskleroz riskini azalttığı bilinmektedir^{30, 35, 38, 39, 40}.

Bu nedenle diyetteki satüre yağ miktarı ile aterosklerotik kalp hastalıkları riski artışı arasında yakın bir ilişki vardır. Son yıllarda margarin ve rafine bitkisel yağlara giren trans-translinoleic acidin (TTLA) zararlı olduğu ve yeni kardiyak ataklardan sorumlu olduğu bildirilmiştir^{31, 32}. TTLA, prostoglandin E₁ in tabii cis-cis linoleic acidini bloke eder PGE₁ eksikliğine neden olur. Dyberg ve ark. balık yağından PGE₁ gibi tesir eden PGI₂ in var olduğunu. Greenland eskimolarında bu nedenle myokard infarktüslerinden ölümlerin yok denecek kadar az olduğunu ileri sürdüler³³.

Beslenmede Diğer Elementler :

İçilen suyun sert veya yumuşak olması ile kardiovasküler mortalite arasında bağlantı Bierenbaum³⁹ ve bir çok yazar tarafından bildirilmiştir^{40, 41}. Aterosklerozda proteinlerin rolü bilinmektedir. Brancker ve Watkins³⁸ proteinden zengin rejimin kolesterolü azalttığını yayınlamışlardır. Bununla beraber aterosklerozla arasında tam bir ilişki bulunamamıştır³³.

İçilen suyun sert veya yumuşak olması ile kardiovasküler mortalite arasında bağlantı Bierenbaum³⁹ ve bir çok yazar tarafından bildirilmiştir^{40, 41}.

Alkol :

Az miktarda alınan alkolün yüksek dansiteli lipoproteinleri artırdığı için ateroma karşı koruyucu tesiri olabileceği düşünülüyor^{42, 43, 44}.

Vitaminler :

C vitaminin rolü Myasinkov tarafından incelenmiştir. Tavşanlara ascorbik asidin aterojen rejimle birlikte verilirse, aterom lezyonunun teşekkülüne engel olduğu saptandı⁴⁵.

Jouve ve ark.⁴⁵ fazla sigara içenlerde C vitamini alımının azaldığını belirttiler.

E vitamininin aterosklerozu koruduğuna ait dayanak yoktur.

Dislipoproteinemi :

Retrospektif ve prospektif son 20-30 yıllık çalışmalar kandaki lipid ile aterosklerotik kalp hastalıklarının mortalite ve morbiditesi arasında bir ilişkinin varlığını gösterdi.

Hiperlipoproteinemili ve bilhassa hiperkolesterolemili genç şahıslarda aterosklerotik hastalıklar insidansı ve gelişiminin arttığı bir gerçektir. Örneğin, damar duvarında kolesterol birikiminden sorumlu olan familial hiperkolesterolemi uzun zamanca beri tanınan bir hastalıktır.

Plazma lipidlerindeki değişikliklerin ateroskleroza neden olmalarında çeşitli mekanizmalar rol oynamaktadır.

1 — Hiperkolesterilemide endotelial lezyonlar kolay meydana gelir. Bu aterosklerotik plakin meydana gelmesini ve gelişmesini kolaylaştırır^{46, 47}.

2 — Birçok çalışmalarda hiperkolesteroleminin trombositlerin reaktivitesini arttırdığı ve prostoglandin sentezini değiştirdiği gösterilmiştir^{48, 49, 50, 51}.

3 — Lipoproteinler düz kas hücrelerinde bir proliferasyona neden olabilir^{46, 52}.

4 — Son yıllarda damar duvarında kolesterolün temizlenmesini sağlayan faktörleri engelleyerek kolesterolün damar duvarında birikmesine ve hastalığın ilerlemesine neden olabileceği bildirilmiştir. Bunun, lysosomal enzimin azalması yani kolesterol-ester hidrolaz ve HDL miktarlarında ki azalma yoluyla gerçekleştiği sanılıyor^{53, 54, 55}.

Şunu da belirtmek gerekir ki, ailelerinde belirgin bir ateroskleroz öyküsü olan hastalarda gerçek bir hiperlipoproteinemi görünmeyebilir. Yalnızca HDL miktarındaki bir azalmaya bağlı dislipoproteinemi metabolik bir anomalinin esası olabilir. Bunun tam karşıtı olarak eksersiz yapanlarda ve hafif alkol alanlarda HDL miktarındaki yükselmenin aterosklerotik risk faktörünü azalttığı gösterilmiştir^{16, 18, 21, 42, 44}.

Tütün :

Epidemiyolojik anketlerde tütünün aterojen rolü gösterilmiştir. C.Bain ve ark.⁵⁶ koroner iskemi ile tütün arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Sigara içenlerde, içmeyenlere nazaran ateroskleroz riskinin çokluğu genellikle kabul edilmiştir. Kullanılan sigara miktarı ile myokard infarktüsü arasında ilişki vardır.

Günde 20 sigaradan az içenlerde oran 1,2 dir.

Günde 21 - 40 sigara içenlerde oran 2,3 dür.

Günde 41 den fazla sigara içenlerde oran 4 dür.

Günde 35 den fazla sigara içen kadınlarda infarktüs 20 defa daha fazladır. Yapılan araştırmalarda sigara kullanımı azaldıkça riskin % 50 azaldığı sonucuna varılmıştır. Framingham ve Albany araştırmalarında; 40-49 yaşındaki erkeklerde 8 yılda myokard infarktüs riskinin sigara içenlerde 3-5

defa daha fazla olduğu, bunun kan basıncı ve kolesteroldan bağımsız olduğu belirtilmiştir^{57, 58}. Fogelholm'un⁵⁹ çalışmalarında sigara içen 213 şahısta 50 yaşında vasküler iskemik lezyonların erkekde 1,5 kadında 3 misli daha fazla olduğu belirtilmiştir. Koroner anjiyografi yapılan koroner arter hastalarındaki risk faktörlerinin araştırılmasında, sigaranın en önemli risk faktörü olduğu görülmektedir. Haugen⁶⁰ ve bizim⁷ 617 olguda yaptığımız araştırmada (Bilhassa genç yaşlarda) sigaranın % 89-86 oranında önemli bir risk faktörü olduğu görüldü.

Sigaranın aterosklerozdaki risk faktörü olarak;

1 — Nikotin myokard gangliyonları, damar cidarı ve sürrenaller üzerine tesir ederek plazmadaki katekolaminlerin artmasına neden olur, katokalamınler trombositlerin reaktivitesini artırır^{61, 62, 63}.

2 — Tütün, trombositlerin ömrünü kısaltıp reaktivitesini arttırdığı gibi prostoglandin üretimini değiştirir^{64, 65}.

3 — Tütün, karbonmonoksit artımı ve hipoksi yapacak damarın endotel-vumunu zedeler, endotelin interselluler birleşim yerleri açılarak permeabilitesi artar ve bunun sonucu makro moleküllerin yani VLDL ve VDL damar içine girişi kolaylaşır^{66, 67}.

4 — Tütünün bir glikoproteini (TGP) hipersensibilite reaksiyonu ile endotelial bir lezyona neden olur^{68, 69}.

5 — Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) miktarını azaltır^{70, 71, 72}.

Arteriel Hipertansiyon :

Hipertansiyonun tek başına ateroskerozu meydana getiren bir faktör olmadığı ancak aterosklerotik kalp hastalığı gösterenlerde prognozu artıran bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Hayvanlarda aterosklerotik plak üzerine hipertansiyonun tesirini inceleyen araştırmalar oldukça azdır. Hipertansiyonun aterosklerotik risk faktörü olarak 4 şekilde tesir edebileceği düşünülmektedir.

1 — Hipertansiyonlu arterdeki pulsatil gerilim düz kas hücrelerinde artışa neden olur. Bunun sonucu mediada kalınlaşma, keza arter duvarında elastin, kollogen glycosaminoglycanes'lerinde bir artış olur. Bu değişiklikler aterosklerotik plak gelişmesindekilere benzer^{73, 74}.

2 — Hipertansiyonun arter duvarı üzerinde meydana getirdiği gerilimdeki değişiklik ve angiotensin; endotelde lezyona neden olur. Endotelin permeabilitesi artar, permeabilitede artış kolesterolün, trombositlerine yıkım maddelerinin damar duvarından girişimini kolaylaştırır⁷⁵.

3 — Wolinski ve ark.⁷⁶ sıçan ve maymunlarda aortanın düz kas hücrelerinden ayırt edilen lysosom sayısında bir artışla hipertansiyonun beraber olduğunu gösterdiler. Bu değişiklik lysosomal kolesterol ester esterazın aktivitesinde bir azalma ile beraberdir. Bunun sonucunda damar duvarından kolesterolün temizlenme mekanizmasında bir azalma aterosklerotik lezyonlarda bir artışa neden olur^{76, 77}.

4 — Vazoaktif aminlerin serbest kalması trombositlerin agregasyonunu artırır.

Diabet :

Yapılan bütün araştırmalarda diabetin aterojen bir faktör olduğu bulunmuştur. Makroanjicpati bütün aterosklerozda görüldüğü gibi diabetlilerde normallere nazaran daha erken meydana gelir. Yaygın ve şiddetlidir.

1969 da «University group diabet program» araştırılmasında 1027 diabetlide tolbutamide ve phenformine'le tedavi olanlarda yalnızca rejim ve insülinle tedavi olanlara nazaran kardiovasküler lezyonlara bağlı ölüm oranının arttığı bulunmuştur⁷⁷. Yeni bir çalışma da oral sulfanamidlerle tedavi edilen diabetlilerde HDL kolesterolün rejim ve insülinle tedavi edilene nazaran daha azaldığını, bunun diabetlilerde koroner arter hastalığı riskini arttırdığı gözlenmiştir⁵⁶. Diabetin ateroskleroz riskini arttırdığı iki hipotez ile açıklanabilir.

Birinci hipotezde; ateroskleroz plazma lipidlerinde meydana gelen değişikliklere bağlı olabilir veya bu değişikliklerle artabilir. Yani diabetiklerdeki vasküler değişikliklerden dislipoproteinemi sorumludur^{78, 79, 80}.

Wolinski ve ark.⁷⁵ deneysel olarak diabet yapılan sıçanlarda kolesterol-lysosomal ester hidrolazın spesifik aktivitesinin bu hayvanlarda azaldığını buldular. Bu azalmanın damar duvarında kolesterolün birikmesini kolaylaştırdığını ve insülin ile tedavi sonucu bu enzimin normal düzeye indiğini gösterdiler.

İkinci hipotez, lipitik hipotezin tamamlayıcı olabilir. Diabette vasküler lezyon kısmen trombosit aktivasyonuna bağlı olabilir. Herşeyden önce diabette trombosit reaktivasyonunda bir artış olduğu kanısında birleşmiştir⁸¹. Çeşitli yazarlar Willebrand plazmatik faktörde bir artış veya trombositlerin prostaglandin kontrol mekanizmasında bir bozukluk olduğunu düşünmüşlerdir ki, trombosit reaktivitenin artışı ile ilişkili mikroanjyopati bulunan diabetik bireylerde mikrotrombinin anlamlı derecede olduğu gösterilmiştir^{82, 83}.

Son yıllarda diabetli tavşanların serumunda düz kas hücrelerini arttıran bir maddenin varlığı üzerinde de durulmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1 — Hurst W J: The Heart. 5 th ed. McGraw-Hill Book Co. New York and Tokyo 1982, pp. 1960.
- 2 — Neufiild N H, Goldbourt U: Coronary heart disease: Genetic aspects. *Circulation* 67:943, 1983.
- 3 — Dock W: The predilection of atherosclerosis for the coronary arteries. *Jama* 13:875, 1946.
- 4 — Schornagel H E: Intimal thickening in coronary arteries in infants *Arch. Prothol* 62:427, 1956.
- 5 — Peasonen E, Norior R, San a S: Thickening in the coronary arteries in infancy as an indication of genetic factors in CHD. *Circulation* 51:218, 1975.
- 6 — Fuster V, Bowie E J W, Fass D M: Atherosclerosis in homozoygous and heterozoygous von willebrand pigs fed a high cholesteorl dist (Abstarcl) *Circulation* 60:(Supp L II):272, 1979.
- 7 — SözÜtek Y, Sağkan O, Kütük E: Koroner angiografi ile koroner arter hastalığı saptanan olgularda risk faktörleri. *A.Ü. Tıp Fakültesi Meomuası* 3:341, 1983.
- 8 — Harker L A, Ross R, Slichter S J, et all: Homocystine induced arteriosclerosis: The role of endotelial cell injury and platelet response in its genesis. *J. Clin Invest* 58:736, 1976.
- 9 — Friedberg C: *Maladies du coeur*. 3 ed. Librairie Maloine. Paris 1969, P. 730.
- 10 — Kannel W B, Higortland M C, Mc Namara P M, et all: Menopause and risk of cardiovascular disease, The Framingham Study. *Ann. Intern. Med.* 85:447, 1976.
- 11 — Wallace R B, Hoover J, Barret Corner E, et all: Altered plazma lipid and lipoprotein levels associated with oral contraceptive and estrojen use. *Lancet* 2:111, 1979.
- 12 — Jick H, Dinan B, Hotman K J: Oral contraceptives and nonfatal myocardial infarction *Jama* 239: 1403, 1978.
- 13 — Cauley J A, La Porte R E: Exogenous estrojen use in the menopause, Relationship to high density lipoprotein cholesterol subfractions, *Circulation (abst) II*. 237, 1982.
- 14 — Mann J L, Inman W H W: Contraceptive and death form myocardial infarction, *Brit. Med. J.* 2:245, 1975.
- 15 — Bradley D D, Wingred J, Pe'ititi D B, et all: Serum high-density-lipoprotein cholesterol in women using oral contraceptives, estrogens and progestin, *New. Engl. J. Med.* 299:17, 1973.
- 16 — Morris J N, Chave G I W, Adam C, et all: Vigourous exercise in leisure-time and the incidence of coronary heart diseaes, *Lancet* 1:333, 1973.
- 17 — Stuble L, Eskilsson J, Nilsson-Ehle P: High-density-lipoprotein concentratoins increase after stopping. *Br. Med. J.* 284:1511, 1982.
- 18 — Cowan G D: Influence of exercise on high-densitiy lipoproteins *Am. J. Cardiol* 52:136, 1983.
- 19 — Sireza D, Mymin D: Moderate exercise and hing-density lipoprotein-cholesterol. observation during a cardiac rehabilitation program. *Jama* 242:2190, 1976.
- 20 — Taskinen M R, Nikkila L A, Rehunen S, et all: Effect of acute vigorous exercise on lipoprotein lipase activity of adipose tissue and skletar muscle in phsically activite men, *Artery* 6:471, 1980.
- 21 — Cowan O G: Influence of exercise on high-density-lipoproteins, *Amer J. Cardiol* 22:136, 1983.
- 22 — Rosenman R H, Friedman M, Straus R, et all: Coronary heart disease in the «Western Collaborative group Study» *Jama* 195:130, 1966.

- 23 — Keys A: Coronary heart disease in seven country American Heart Association monograph no 29 New York 1970 *Circulation* 1:41, 1970 Suppl.
- 24 — Keys A: Diet and development of coronary heart disease. *J. Chronic Disease* 4:364, 1966.
- 25 — Kato H, Tilloison J, Nichaman M, et al: Epidemiologic Studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii, California: Serum lipid and diet. *Am. J. Epidemiol* 97:372, 1973.
- 27 — Mahley R W: Atherogenic lipoproteins and coronary artery disease: Concepts derived from recent advances in cellular and molecular biology, *Circulation* 72:943, 1985.
- 28 — Heiss G, Johnson N J, Reilands D, et al: The epidemiology of plasma-high density lipoprotein cholesterol levels. *Circulation* 62(Supp IV): VI-116, 1980.
- 29 — Kannel W B: High density-lipoproteins. Epidemiologic profile and risks of coronary artery disease, *Am. J. Cardiol* 52:9, B. 1983.
- 30 — Lewis B. Relation of high - density lipoproteins to coronary artery disease, 52:5, B. 1983.
- 31 — Martin W: Margarine (Not butter) the Culprit? *Lancet* 13:407, 1983.
- 32 — Horrobin D F: A new concept of life style related cardio vascular disease, *Med. Hypath* 6:783, 1980.
- 33 — Dyeberg J, Bang HO, Stafferson S, et al: Ecosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis, *Lancet* 11:117, 1978.
- 34 — Yudkin J: Levels of dietary sucrose in patients with occlusive atherosclerotic disease, *Lancet* 2:6, 1964.
- 35 — Osankava K, Kedja S: Nutrition and its reflexion on the health status of the population, *Rev. Czech Med.* 14:101, 1968.
- 36 — Paul C, Mc Millan A, Mc Kean H: Sucrose intake and coronary heart disease. *Lancet* 2:1049, 1968.
- 37 — Keys A: Sucrose in the diet and coronary heart disease. *J. Ather. Res* 14:193, 1971.
- 38 — Braucher P F, Watkins G C. *Fed Proceeding* 21:383, 1962.
- 39 — Bierenbaum M L, Fleischman A L, Mayton: Serum parameters in hard and soft water communities. Council of epideology. New York Amer. Heart Ass 8:3 1970.
- 40 — Crawford M D, Clayton D G, Stanley F, et al: An Epidemiological study of sudden death in hard and soft water areas *J. Chronic Dis* 30:69, 1977.
- 41 — Sharrett A R, Reinleib M: Water Constituents and trace elements in relations to cardiovascular disease, *Prev. Med.* 4:20, 1975.
- 42 — Castelli W P, Cordon T, Hjortland, et al: Alcohol and blood lipids, the cooperative lipoprotein phenotyping study. *Lancet* 2:154, 1977.
- 43 — Wilson D E, Schreibeau P H, Brewster A C, et al: The enhancement of alimentary lipemia by ethanol in man, *J. Lab. Clin. Med.* 75:264, 1970.
- 44 — Ernst N, Fisher M, Smith W, et al: The association of plasma high-density-lipoprotein cholesterol with dietary intake and alcohol consumption. *Circulation* 62(Supp IV): IV-41, 1980.
- 45 — Jouve A, Lodovici F, Breched N: Role de Palimentation et du mode vie dans l'atherogenese. *La Revue du Praticien* 29:619, 1979
- 46 — Ross R, Harker L: Hyperlipidemia and atherosclerosis: Chronic hyperlipidemia initiates and maintains lesions by endothelial cell desquamation and lipid accumulation. *Science* 193:1094, 1976.
- 47 — Armstrong M L, Peterson R E, Hoack J C, et al: Arterial platelet accumulation in experimental hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 36:89, 1980.

- 48 — Carvalho A C A, Colman R W, Lees R S: Platelet function in hyperlipoproteinemia. *New Engl. J. Med.* 290:434, 1974.
- 49 — Shattil S J, Bennett J, Colman R W, et al: Abnormalities of cholesterol-phospholipid composition in platelets and low density lipoproteins of human hyperbetalipoproteinemia. *J. Lab. Clin. Med.* 89:341, 1977.
- 50 — Steele P, Rainwater: Effects of dietary and pharmacologic alteration of serum lipids on platelet survival time. *Circulation* 58:365, 1978.
- 51 — Harker L A, Hazzard W: Platelet kinetics in patients with hyperlipoproteinemia: Effects of clofibrate therapy. *Circulation* 60:492, 1979.
- 52 — Fischer-Dzoga K, Fraser R, Wissler R W: Stimulation of proliferation in stationary primary cultures of monkey and rabbit aortic smooth muscle cells. Part 1 (Effects of lipoprotein fractions of hyperlipemic serum and lymph). *Exp. Mol. Pathol* 24:346, 1976.
- 53 — Wolinsky H, Fowler S: Participation of lysosomes in atherosclerosis. *New Engl. J. Med.* 299:1173, 1978.
- 54 — Peters T J, de Duve C: Lysosomes of the arterial wall. II. Subcellular fractionation of cells isolated from rabbits with experimental atheroma. *Exp. Mol. Pathol.* 20:228, 1974.
- 55 — Pometta D, Micheli H, Svenram A, et al: HDL lipids in close relatives of coronary heart disease patients. *Atherosclerosis* 34:419, 1979.
- 56 — Bour H: Prevention et traitement de l'arteriosclerose. *La Revue du Practicien* 26:657, 1976.
- 57 — Dayle J T, Heslin S, Hilleboe H E: Early diagnosis of ischemic heart disease. section 27. Coronary heart disease-A multi-trait analysis of some factors related to their incidence, Framingham Study 16 years follow up, Washington D.J. Government Printing Office, May 1971.
- 59 — Fogelholm R, Aho K: Ischaemic cerebrovascular disease in young adults. *Acta Neurol scand* 49:145, 1973.
- 60 — Hauge N S, Ericsson J, Aulow E, et al: Angiographic and risk factor characteristics of subjects with early onset ischaemic heart disease. *Brit. Heart. J* 46:325, 1981.
- 61 — Watts D T: The effect of nicotine and smoking on the secretion of epinephrine. *Ann. N. Y. Acad. Sci* 90:74, 1960.
- 62 — Cryer P E, Haymond M W, Sanitago J V, et al: Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *New Engl. J. Med* 295:573, 1976.
- 63 — Rowsell H C, Hegardt B, Downie H.G, et al: Adrenaline and experimental thrombosis. *Br. J. Haematol* 12:66, 1976.
- 64 — Mustard J F, Murphy E A: Effect of smoking on blood coagulation and platelet survival in man. *Br. Med. J* 1:846, 1963.
- 65 — Wennmalm A: Effect of nicotine on cardiac prostaglandin and platelet thromboxane synthesis. *Br. J. Pharmacol* 64:559, 1978.
- 66 — Astrup P: Some physiological and pathological effects of moderate carbon monoxide exposure. *Br. Med. J.* 4:447, 1972.
- 67 — Kjeldsen K, Astrup P, Wanstrup J: Reversal of rabbit atheromatosis by hyperoxia. *Atherosclerosis* 10:173, 1969.
- 68 — Becker C G, Dublin T, Weideman H P: Hypersensitivity to tobacco antigen. *Proc. Nat'l Acad. Sci. U.S.A.* 73:1712, 1976.
- 69 — Becker C G, Dublin T: Activation of factor XII by tobacco glycoprotein. *J. Exp. Med.* 146:457, 1977.

- 70 — Berg K, borresen A L, Dahlen G: Effect of smoking on serum levels of HDL apoproteins. *Atherosclerosis* 34:339, 1979.
- 71 — Crigue M H, Wallace R B, Heiss G, et all: Cigarette smoking and plasma high-density lipoprotein cholesterol. *Circulation* 62(Supp IV) IV - 70, 1980.
- 72 — Garrison R J, Kannel W B, Feinleib M, et all: Cigarette smoking and HDL cholesterol. The Framingham offspring study. *Atherosclerosis* 30:17, 1978.
- 73 — Report of the Hypertension Task Force of the National Heart, Lung and Blood Institute. U.S. Department of Health, Education and Welfare, DHEW Publication Nos. (NIH) 79-1623 to 79-1631, 9 volumes, Washington D.C., 1979.
- 74 — Wolinsky H: Effects of hypertension and its reversal on the thoracic laorta of male and female rats, morphological and chemical studies. *Circ. Res.* 28:622, 1971.
- 75 — Wollinsky H, Fowler S: The perpicipation of lysosomes in atherosclerosis. *New Engl. J. Med.* 299:1173, 1978.
- 76 — Wolinsky H, Goldfischer S, Daly M M, all: Arterial lysosomes and connective tissue in primate atherosclerosis and hypertension. *Circ. Res* 42:553, 1975.
- 77 — Report of the National Commission on Diabetes to the Congress of the United States. Vol 3, Part. 2. Washington D.C. Government Printing Office, 1976 (DHEW Publication No. (NIH 77-1022) after 40 years. *Diabetes* 24:559, 1975.
- 78 — Paz-Guevara A T, Hsu T, H, White P: Juvenile diabeets mellitus after 40 years. *Diabetes* 24:559, 1975.
- 79 — Chase H P, Glasgow A M: Juvenile diabetes mellitus and serum lipids and lipoprotein levels. *Am. J. Dis. Child* 130:1113, 1976.
- 80 — Sosenko J M, Breslow J L, Miettinen O S, et all: Hyperglycemila and plasma lipid levels, A prospective study of young Insulin - Dependent diabetic patients. *New Engl. J. Med* 302:650, 1960.
- 81 — Mustard J F, Packham M A: Platelets and diabetes mellitus *New Engl. J. Med* 297:345, 1977.
- 82 — Bloodworth J M Jr, Olitor D L: Ultrastructural aspects of human and canine diabetic retinopathy. *Invest. Ophthalmol* 4:1037, 1965.
- 83 — Timperly W R, Ward J D, Preston F E, et all: A reassessment of small vessel disease in diabetic neuropathy, *Diabetologia* 11:379, 1975.