

Lipoprotein (a): Genel Bir Bakış ve Çeşitli Hastalıklarla İlişkisi

Dr. Mustafa B. Çekmen¹, Dr. Yusuf Türköz¹, Dr. Mehmet Turgut², Dr. Engin M. Gözükara¹

Lipoprotein (a) [lipo(a)], 1963 te Berg tarafından tanımlandı. Lipo(a) bir LDL partikülü gibi apolipoprotein B (apoB-100) proteinini ve ondan farklı olarak, bu apoB-100'e disülfid bağlarıyla bağlanmış apolipoprotein (a) [apo(a)]'yı içerir. Apo(a)'nın amino asit dizisinin incelenmesinde; fibrinolitik sistemin bir proteolitik enzimi olan plazmin'in öncüsü plazminojen ile benzerliği dikkat çekmiştir. Genetik olarak polimorfik üretilen apo(a)'nın, bireylerdeki tipleri geniş farklılıklar gösterir. Apo(a) izoproteinlerinin büyüklüğü ile serum lipo(a) düzeyleri arasında tersine bir ilişki vardır. Molekül büyüdükçe konsantrasyon azalmaktadır. Serum lipo(a) konsantrasyonu, CAD (koroner arter hastalığı) için bağımsız bir risk faktörüdür. Bu bileşiğin karaciğerde sentezlendiği düşünülmektedir ve hasara uğramış dokunun iyileşmesi ve inflamasyonla ilişkilidir. Lipo(a) düzeyleri; yaş, cins, diyet, sigara tiryakiliği gibi faktörlerden etkilenmez ve genetik olarak kontrol edilir. İlginçtir ki lipo(a)'nın ilişkisi sadece CAD ile sınırlı değildir. Kronik böbrek yetmezlikli, akciğer kanserli, inmeli, diyabetes mellituslu, diyabetik nefropatili ve taze miyokard enfarktüsülü hastalarda yükselmiş lipo(a) konsantrasyonları bulunmuştur. Karaciğer sirozlu hastalarda ise düşük konsantrasyonlar gözlenmiştir. [Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1997;4(4):462-471]

Anahtar Kelimeler: Lipoprotein (a), apoprotein(a), çeşitli hastalıklar

Lipoprotein (a): a general view and it's relationship with various disease

Lipoprotein (a) [Lipo(a)] was first described by Berg in 1963. Lipo(a) resembles to LDL moiety, containing an apolipoprotein B subunit (apo B-100) and another apolipoprotein apo(a)] attached to apoB-100 by a disulphide bridge. The aminoacid sequence of apo(a) is strikingly homologous to plasminogen, the zymogen of plasmin, a proteolytic enzyme of the fibrinolytic system. Apo(a) is genetically polymorphic, generating broad inter-individual differences. the size of apo(a) isoproteins is inversely correlated to the serum lipo(a) concentration. The serum lipo(a) concentration is an independent risk factor for coronary arter disease(CAD). This compound is thought to be synthesized in the liver and is associated with inflammation and recovery from tissue damage. Lipo(a) concentrations are not influenced by age, gender, diet or smoking habits and are genetically controlled. The interest in lipo(a) has not been restricted to CAD. Increased serum lipo(a) concentrations have also been found in patients with chronic renal failure, carcinoma of the lung, stroke, Diabetes mellitus, Diabetic nephropathy, immediately after myocardial infarction. Decreased concentrations have been seen in patients with cirrhosis of the liver. [Journal of Turgut Özal Medical Center 1997;4(4):462-471]

Key Words: Lipoprotein (a), apoprotein (a), various diseases

¹ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Malatya

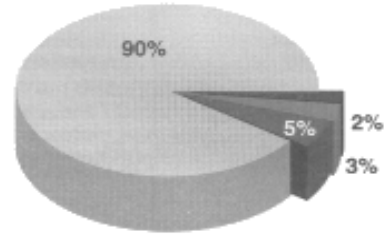
² İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya

Lipoproteinlerin esas fonksiyonları, lipidlerin plazmada taşınmasını sağlamaktır. İnsan plazmasında bulunan başlıca lipidler; trigliseridler, fosfolipidler ve kolesterol esterleridir. Bu moleküllerin hepsi de, uzun zincirli yağ asitlerinin esterleridir ve birlikte lipoproteinlerin lipid gurubunu oluştururlar. Bu lipidlerin ve spesifik proteinlerin (Apolipoproteinler : Apoproteinler) bir arada kompleks oluşturmasıyla lipoproteinler oluşmaktadır. Plazmada serbest formda bulunan yağ asitleri ise yağ dokusunda trigliserit olarak depolanırlar ve kullanım yerleri olan karaciğer ve kas dokusuna serbest yağ asitleri (FFA) şeklinde taşıyırlar.

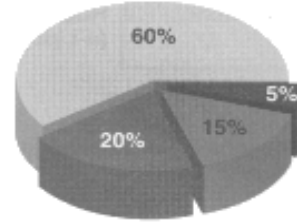
Plazma lipoproteinleri içerdikleri protein [apoA, apoB, apoC, apoD, apoE, apo(a) vs.] ve lipidlerin kompozisyonlarındaki farklılıklara göre dört ana sınıfa ayrılır. Bunlar; Şilomikronlar, preBeta bandında yer alan çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), Beta bandında yer alan düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ve Alfa bandında yer alan yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL)'dir. İlave olarak plazmada, VLDL'nin trigliseritlerini kaybederek, LDL'ye dönüşümü sırasında oluşan ve bir geçiş formu olan ara dansiteli lipoproteinler (IDL) mevcuttur (12) (Şekil 1). Burada incelediğimiz Lipoprotein(a)'nın lipid kompozisyonu LDL'ye benzer. Temel farklılığı, LDL'de bulunmayan bir apoprotein olan apolipoprotein(a)'yı [apo(a)] İçermesidir. Bu yüzden daha büyük ve daha konsantredir. Lipo(a)'da; her bir mol apoB100 için buna disülfid bağlarıyla bağlanmış bir mol apo(a) vardır. Polimorfik bir yapısı olan apo(a)'nın, karbonhidrat içeriği fazladır ve plazminojen ile yapısal benzerlik gösterir (14) (Şekil-2). Lipo(a)'nın hipotetik yapısal modeli Şekil-3 te görülmektedir (15). Bu derlemenin amacı, lipo(a)'ya tarihi bakış, biyokimyası, klinik özellikleri ve yapılmış birçok çalışmanın sonuçlarının özetlenerek verilmesi olacaktır.

Lipo(a)'nın keşfi ve tarihçesi:

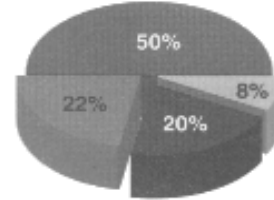
Lipo(a)'yı 1963 yılında Kare Berg (1) keşfetmiştir. Konu ile ilgili ilk çalışmalarda lipo(a)'nın varlığı kantitatif olarak ölçülemedi, kalitatif olarak tesbit edilebilmiştir. Sonraki çalışmalarda yoğunluğunun 1.019-1.063 g/ml arasında olduğu bulunmuş ve LDL'nin bir genetik varyantı olduğu düşünülmüştür.



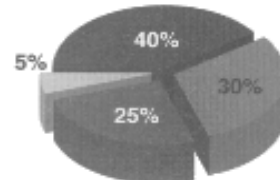
Şilomikron



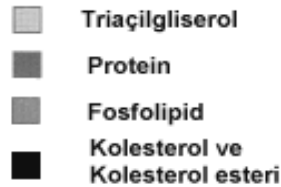
Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL)



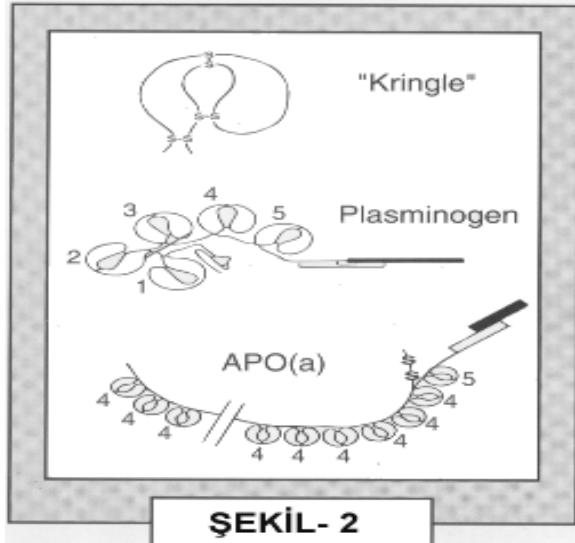
Düşük dansiteli lipoprotein (LDL)



Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)



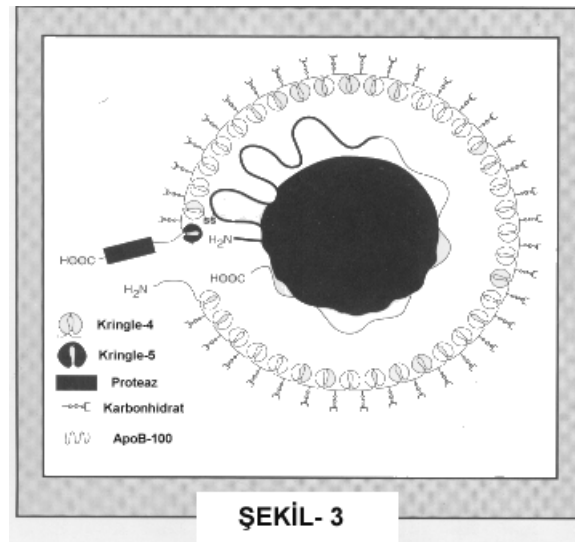
Şekil 1. Temel lipoproteinler ve kompozisyonları



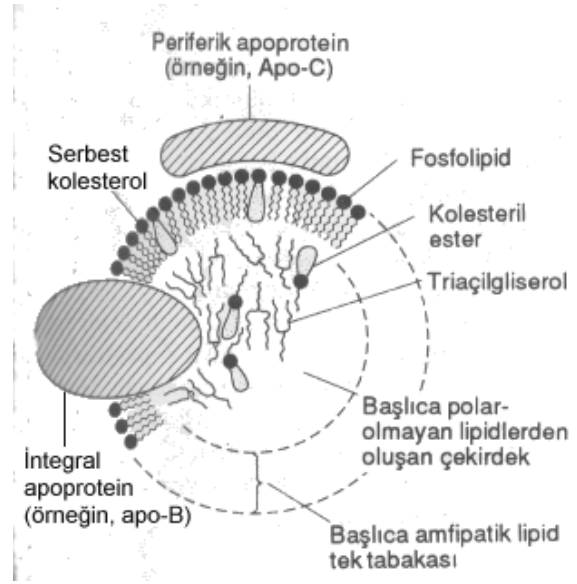
Şekil 2. Apo(a) ile plazminojen arasındaki benzerlik

Yüksek serum lipo(a) değerleri ile erken miyokard enfarktüsü arasındaki ilişki ilk olarak 1965 yılında tesbit edilmiştir (2).

1970 li yıllarda lipo(a)'nın kimyasal yapısı ile ilgili çalışmalarda LDL'den daha fazla karbonhidrat içerdiği ve jel elektroforezinde preBeta bandında yer aldığı görüldü. Lipo(a) antijenini ortaya çıkarmak için yapılan, double immunodiffusion çalışmaları ve pre B1 de yer alan mevcut lipo(a) nın ortaya çıkarılması çalışmalarında, lipo(a) ile koroner arter hastalıkları (CAD: Coroner Arter Disease) arasında güçlü bir ilişki olduğu gözlemlendi (3). Daha sonra lipo(a) ya karşı antiserum geliştirildi ve ilk immünokimyasal ölçümler gerçekleştirildi. Ardından lipo(a) ya karşı



Şekil 3. Lipo(a)'nın hipotetik yapısal modeli



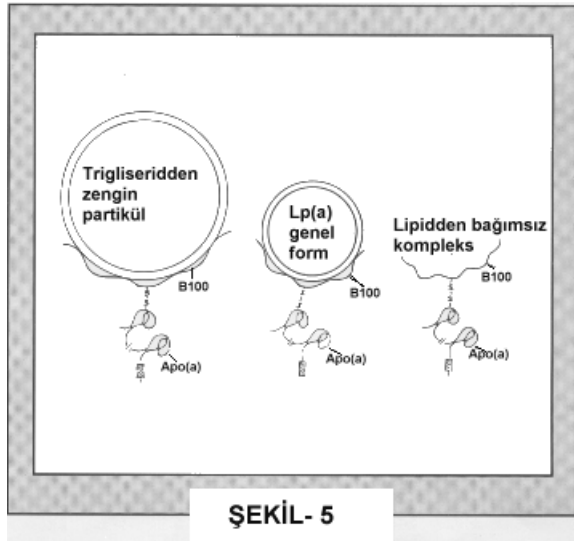
Şekil 4. Bir plazma lipoprotein genel yapısı: Plazma membranlarının yapısı ile olan benzerliklere dikkat ediniz. Yakın tarihte yapılan bir çalışmada, yüzey tabakada az miktarda kolesterol-ester ile triaçil gliserol'ün ve çekirdekte biraz serbest kolesterol'ün bulunduğu gösterilmiştir.

oluşturulan antiserumlar kullanılarak, arteriyel aterosklerotik lezyonlardaki lipo(a) lokalizasyonları gösterildi(4). 1980 li yıllarda Yükselmiş lipo(a) değerlerinin, erken miyokard enfarktüsü ve CAD (5), inme (6), ven grefti restenozisi (7) ve retinal arter oklüzyonu (8) ile ilişkisi olduğu bulundu. Bu yıllarda lipo(a)'nın altı subtipi (izoform) tanımlanmıştı (8,9). Bu gelişmeleri takiben lipo(a)'nın kantitatif analizi için RİA ve ELİSA kitleri kullanıma sunuldu.

1987' de, lipo(a)'nın protein kısmı olan apo(a)'nın geni klonlandı ve aminoasit dizisi tesbit edildi. Bu durum ileri apo(a) çalışmaları için rekombinant üretimi mümkün kıldı. Bu yıllarda yapılan çok sayıda araştırma, apo(a)'nın yapısal olarak plazminojen ile homolog olduğunu ortaya koymuştur (10). 1989 da lipo(a)'nın trombotik aktivitesi keşfedildi. 1990'a gelindiğinde lipo(a)'nın 11 adet polimorfu tanımlanmıştı (11). Araştırmalar için ilk otomatik ölçüm 1991'de uygulanmaya başlandı. 1992 yılında bilinen polimorf sayısı ondokuza çıktı. Kısa sürede tanımlanan polimorfaların sayısı giderek arttı ve yirmitü'e yükseldi. Son yayınlardan birinde polimorf sayısının 34 olduğu bildirildi (12). Araştırmalar devam etmekte ve bu sayının artması beklenmektedir.

Lipo(a)'nın yapısı:

Lipoproteinler, genel olarak merkezlerindeki hidrofobik kısımda kolesterol esteri ve trigliserid bulundurulur. Periferlerindeki hidrofilik polar bölgede ise serbest kolesterol, fosfolipidler ve apoproteinler bulunur. Apoproteinlerin bir kısmı integral olup yapıdan uzaklaştırılmaz. Bir kısmı ise serbest olup, periferik apoproteinler olarak adlandırılır ve lipoproteinler arasında transfer edilebilirler (13) (Şekil 4). Lipoprotein(a); lipid kompozisyonu LDL'ye benzeyen, fakat LDL den daha büyük ve daha konsantre ve apoB100'e disülfid bağıyla bağlanmış apo(a) proteinini içeren heterojen bir makromoleküldür. Oldukça polimorfik bir yapıda olan apo(a); bir adet inaktif "serin proteaz domain", değişken sayıda (12-51 arasında) "kringle-4 domain" ve bir adet "kringle-5 domain" içerir. Kringle-5, kringle-4'ün homolog kopyasıdır. Kringle'ler, 3 disülfid bağıyla stabilliğini koruyan luplu yapılarıdır. Ağırlığı 280-830 kD arasında olan apo(a)'nın büyüklüğünü, 6'ncı kromozomda yerleşmiş ve plazminojen geniyle komşu olan apo(a) geninde kodlanan kringle-4 domainlerinin sayısı belirler (14). Apo(a) bir glikoproteindir, plazminojenle yapısal homoloji gösterir (10,15). Şekil-2 ve 3 te apo(a) ve lipo(a)'nın hipotetik olarak yapısal modelleri görülmektedir. ApoB100-apo(a) kompleksi, hipertrigliseridemili bireylerdeki invivo çalışmalarda, trigliseridden zengin lipoproteinlerle ilişkili bulunmuştur. Küçük bir miktar apoB100-apo(a) kompleksi ise lipiddan bağımsız formda bulunmuştur (14) (Şekil 5).



ŞEKİL- 5

Şekil 5. Apo(a)'nın lipidlerle ilişkisi

Lipo(a)'nın klinik önemi:

Lipo(a) aynı zamanda kolesterolden zengin bir plazma lipoproteini olup prematur ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörüdür. Lipo(a)'nın plazma düzeyi, yüksek oranda genetik olarak belirlenmektedir. İnfantlarda düşük olan plazma konsantrasyonu, adult düzeyine iki yaşında yükselir (16). Kadınlardaki lipo(a) konsantrasyonu, menapozu izleyen dönemde belirgin olarak artar ve yaşlı bayanlarda serum kolesterol değerleriyle korelasyon göstermeyen önemli bir risk faktörü olabilir (17).

Miyokard enfarktüsü veya inmeden sonra, lipo(a)'nın bir akut faz reaktanı olarak hareket ettiği görülmekte ve olaydan bir ay sonrasına kadar dahi lipo(a) düzeyleri sabit kalmaktadır(18,19). Maeda ve arkadaşları (20) yaptıkları bir çalışmada, lipo(a)'nın inflamasyonda rol oynadığını ve romatoid artrit patogenezinde yer aldığını rapor etmişlerdir. Bazı hastalıklarla serum lipo(a) düzeyleri arasındaki ilişkiler aşağıda özetlenmiştir.

Lipo(a) CAD için bir risk faktörüdür:

Hearn ve arkadaşları(21) CAD şüphesi olan ve diyagnostik olarak koroner anjiyografi yapılan 98 hastada serum lipidleri, lipoproteinleri, apoA1, apoB ve lipo(a) düzeylerini ölçtüler. Bunlardan CAD tanısı konan 85 hastada, ortalama lipo(a) düzeyi, CAD tanısı konamayan 13 hastaya göre oldukça yüksek bulundu[13 hastada ortalama lipo(a): 6,4 mg/dl; CAD'li 85 hastada: 16,9 mg/dl, P<0.009]. Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı fakat CAD tanısı konan hastalar içinde, tutulan damar sayısı ile lipo(a) düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Hoff ve arkadaşları(7), koroner arter baypası olduktan 0,7-14,3 yıl sonra, kardiyak kateterizasyon uygulanan 167 hastada yaptıkları prospektif restenosis çalışmalarında; ortalama lipo(a) düzeylerini stenozlu olanlarda, stenozsuz olanlara göre iki kat yüksek bulmuşlardır. Ancak damarın darlık derecesiyle; hastanın MI öyküsü, diyabetes mellitus, hipertansiyon, şişmanlık, sigara içme, total kolesterol ve trigliserid miktarlarının anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır. Bu çalışmada araştırmacılar, yüksek lipo(a) düzeylerinin, baypas cerrahiden sonra safen ven grefti uygulanmış hastalarda, stenoz (darlık) riskini artırdığını bildirmiştir.

Başka bir prospektif çalışmada Hearn ve arkadaşları(22), Perkutan transluminal koroner anjiyoplasti (PTCA) yapılan hastalardan 10 ay sonra lipidler, lipoproteinler, apoA1 apoB ve lipo(a) düzeylerini ölçmüşlerdir. Ortalama lipo(a) düzeyleri, tekrar stenozu (restenoz) olan hastalarda, olmayanlara göre önemli derecede yüksek bulunmuştur. Bu araştırmacılar, lipo(a)'nın yüksekliğiyle restenozun derecesi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirdiler [lipo(a) düzeyleri 18.8 mg/dl ve üzerinde olan hastaların %89'unda, 18.8'in altında olan hastaların ise %58'inde restenoz bulmuşlardır P:0.018]. O'Brien ve arkadaşları(44) yaptıkları benzer çalışmanın sonunda, lipo(a) düzeyi yüksekliğinin CAD oluşumu için bir erken haberci olduğunu göstermişlerdir.

Lipo(a) düzeyi miyokard enfarktüsü (MI) için bir risk faktörüdür:

Kostner ve arkadaşları(23), 40-60 yaşları arasında olan ve akut MI geçiren hasta larda ve 107 kişilik kontrol grubunda, lipo(a) düzeylerini karşılaştırdılar. Lipo(a) düzeyleri 30 mg/dl'nin üzerinde olanlarda MI riskinin 1.75 kat, 50 mg/dl'nin üzerinde olanlarda 2.3 kat arttığını açıkladılar. Araştırmacılar yaptıkları istatistiksel analizlerle lipo(a)'nın diğer risk faktörleriyle (TC, TG, HDL) korelasyonu olmadığını tesbit ettiler ve bu nedenle 30 mg/dl'nin üzerindeki lipo(a) değerlerinin MI için bağımsız bir risk faktörü olduğunu rapor ettiler.

Sandkamp ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, MI geçirmiş ve yaşayan, nisbeten genç hastalarda (46 yaşın altında olanlar) ve karışık yaştakilerden oluşan kontrol gurubunda, lipo(a) düzeyleri ölçüldü. Yaşayan MI lı hastalarda TC, LDL, apoB ve lipo(a) düzeyleri, kontrol gurubuna göre anlamlı olarak yüksekti ve bu hastalarda yine kontrol gurubuna göre daha düşük HDL, apoA1 ve apoA2 düzeyleri ölçüldü. Bu gurubun yaptığı istatistiksel analizde 20 mg/dl'nin üzerindeki lipo(a) değerlerinin MI için bağımsız bir risk faktörü olduğu rapor edildi.

Familiyal hiperkolesterolemi(FH) ve Familiyal lipoprotein bozukluğu olan hastalarda lipo(a):

Seed ve arkadaşları(24), 115 heterozigot FH'li hastanın Lipo(a) düzeyi, lipo(a) fenotipi ile; bunların CAD'li ve CAD'siz olma durumları arasındaki ilişkiyi

araştırmışlardır. FH'li hastaların CAD'li olanlarının lipo(a) düzeyleri; FH'li fakat CAD'si olmayanlardan anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu çalışmadaki ayırıcı fonksiyon analiz sonuçları; FH'li hastalarda CAD oluşumu için lipo(a) düzeylerinin, lipid düzeyleri, diğer lipoprotein düzeyleri, yaş, sex ve sigara içme alışkanlığından daha önemli bir risk göstergesi olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca araştırmacılar bu çalışmada, fenotipi "lps4" olan küçük hacimli lipo(a)'nın, CAD'li hastalarda yüksek oranda iken fenotipi "lps4" olan büyük hacimli lipo(a)'nın CAD'siz hastalarda yüksek oranda olduğunu bildirdiler. Bu araştırmacılar sonuçta heterozigot FH'li hastalarda yüksek lipo(a) değerlerinin, CAD oluşumu için bağımsız bir risk faktörü olduğu yorumunu yapmışlardır.

Genest ve arkadaşları(25), anjiyografiyle desteklenmiş CAD tanısı olan, 180 beyaz hastada ve 459 kişilik kontrol hastasında lipo(a) düzeylerini takip ederek, kontrol gurubuna göre anlamlı olarak yüksek buldular.(19±21; 13±21 mg/dl, P<0.001)(25). Yine Genest ve arkadaşları, familiyal lipoprotein hastalıkları ile CAD arasındaki ilişkiyle birlikte, lipo(a)'yı ve lipo (a)'nın genetik yönünü incelemişlerdir. Bu araştırmanın sonuçları şu şekilde rapor edilmiştir.

1- Lipo(a) düzeyleri, önemli oranda genetik olarak belirlenir.

2-Lipo(a) düzeyleri , kalıtsal veya diğer nedenlerle meydana gelen prematür(erken) CAD'li hastalarda yüksektir.

3-Lipo(a) düzeyleri, diğer risk faktörlerinden ve diğer lipoproteinlerden bağımsızdır.

Genest ve arkadaşları bu çalışmada, familiyal lipoprotein bozukluğu olan hastaların yarısından fazlasında, prematür CAD tanısıyla karşılaşmışlardır. Genel anormallikler ise; lipo(a) yüksekliği, hipertrigliseridemi ile beraber hipoalfalipoproteinemi(düşük HDL) ve kombine hiperlipidemi ile beraber hipoalfalipoproteinemidir.

Bu gurup son çalışmalarından birinde; 321 CAD'li beyaz erkek hasta üzerinde, uygun kontrol gurubu oluşturarak, CAD için risk faktörlerini incelemiş ve azalan önem sırasına göre; Sigara içme, hipertansiyon, azalmış apoA1, artmış apoB, artmış lipo(a) ve diyabet şeklinde bir sıralama yapmışlardır(26).

Lipo(a), inne için bir risk faktörüdür.

Koltringer ve Jurgens(12), strok sonucu ağrı çeken 100 hastanın karotis arterinden lipo(a) düzeylerini ölçtüler. Bu çalışmada lipo(a) düzeyleri; düzgün yada ülsere aterosklerotik plaklı lezyonu olan hastalarda, normal kontrol hastalarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu (düzgün plaklı:13.6±14.4, N:42; ülsere plaklı:32.7±29.0, N:37; normal kontrol:4.0±5.3 mg/dl, N:21 ve P<0.001). Araştırmacılar, aynı hasta gurubunun 40-60 yaşları arasındaki, 30 kişilik ülsere veya düz plaklı aterosklerotik lezyonu olan alt gurubuyla, lezyonsuz olanların lipo(a) düzeylerini karşılaştırdılar. Ortalama lipo(a) düzeyleri lezyonu olanlarda önemli derecede yüksek bulundu.

Yine Jurgens ve Koltringer(6) bir başka çalışmalarında; ICVD(İskemik serebrovasküler hastalık) geçirerek ağrı çeken 87 hastayla, sağlıklı ve 30-87 yaşları arasındaki 66 kişilik normal kontrol gurubunu, lipo(a) yönünden karşılaştırdılar. Lipo(a) düzeylerini ICVD'li hastalarda, kontrol gurubuna göre anlamlı olarak yüksek buldular.

Çin' de yapılan bir çalışmada Woo ve arkadaşları(27), strok geçiren hastaların ve bu hastalara sex ve yaş açısından uygun oluşturulan kontrol gurubunun, lipo(a) düzeylerini ölçtüler. Çalışmada da ortalama lipo(a) düzeyleri, strok geçiren hastalarda kontrol gurubuna göre önemli ölçüde yüksek bulundu(43.8± 2.9; 25.5±1.9 mg/dl, p<0.001). Yapılan çokyönlü lojistik regresyon analizleri sonucunda strok için, hipertansiyonun, yüksek lipo(a) düzeylerinin ve düşük apoA1 konsantrasyonlarının bağımsız risk faktörleri olduğu rapor edildi. Çindeki bu çalışmanın sonucuna göre 49.7 mg/dl ye eşit yada daha yüksek lipo(a) değerleri strok riskini 4 - 6 kez artırmaktadır.

Diyabetli hastalarda lipo(a) düzeyleri:

Son çalışmalarda insülin bağımlı diyabeti (IDDM) veya insülin bağımsız diyabeti (NIDDM) olan hastalarda, lipo(a) düzeylerinin ateroskleroza katkısı incelendi. Levitsky ve arkadaşları(28), IDDM'si olan beyaz çocuklarda HbA1c ile lipo(a) düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu fakat bunun IDDM'li siyah çocuklarda görülmediğini rapor ettiler.

Bruckert ve arkadaşları(29), 10 IDDM'li hastada, kan glukoz düzeylerini regüle etmeden önce ve regüle ettikten sonra lipo(a) düzeylerini ölçtüler. Bu

hastaların başlangıçtaki (regülyonsuz) lipo(a) düzeyleri, diyabeti olmayan kontrol hastalarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu (46±6.3; 20.6±4.9mg/dl). Kan glukoz düzeyleri regüle edildikten 21 gün sonra ikinci kez lipo(a) düzeyleri ölçüldü ve kan glukozu ile glukolize Hb düzeylerinin % de azalmasıyla, lipo(a) düzeyinin % de azalması arasında önemli bir korelasyon olduğu gözlemlendi (r=0.877; P<0.01 ve r=0.717; P<0.02).

Haffner ve arkadaşları da(30) yukarıdaki benzer bir çalışmada 12 IDDM'li hastada lipo(a) düzeylerini, diyabeti olmayan kontrol hastalarına göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Bu araştırmacılar, glukoz regülyasyonundan 21 gün sonra tekrar aynı hastaların lipo(a)'sını ölçmüşler ve başlangıçtaki değerlere göre önemli oranda düşüş rapor etmişlerdir (başlangıçta=29.7±8.0 iken, regülyasyondan 21 gün sonra=21.1±6.0 P=0.022).

Yine Haffner ve arkadaşları(31) yaptıkları diğer bir çalışmada, NIDDM'li hastalarda gliseminin kontrol altına alınmasının (regülyasyon), lipo(a) düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı derecede etkilemediğini rapor etmişlerdir. Bu gurup 49 IDDM'li ve 44 NIDDM'li hasta üzerinde çalışmıştır. Araştırmacılar, IDDM'li hastaların yükselmiş kan glukoz düzeyleri iyi kontrol edilirse, lipo(a) düzeylerinin anlamlı oranda düşeceğini ve aynı şekilde ateroskleroz için risk oluşumunun azalacağını bildirmişlerdir.

Renal hastalıklarda lipo(a) düzeyleri:

Takegoshi ve arkadaşları(32), diyabetik nefropatisi olan proteinürlü ve proteinürsüz 55 hasta ile kontrol guruplarında lipo(a) düzeylerini ölçtüler. Bu çalışmada diyabetik nefropatisi olan hastalarda, kontrol gurubuna göre anlamlı bir lipo(a) yüksekliği bulundu. Çalışmanın ilginç bir sonucu ise proteinüri arttıkça, serum lipo(a) düzeylerinin artması ve en yüksek lipo(a) düzeylerinin, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda görülmesiydi. Jenkins ve arkadaşları(33), normal üriner albümin atılımı olan hastalarla, IDDM'li hastaların ortalama lipo(a) düzeylerini karşılaştırmış ve IDDM'li hastalarda anlamlı lipo(a) yüksekliği rapor etmişlerdir. Ayrıca IDDM'li ve retinopati gelişmiş hastaların, retinopati gelişmemiş IDDM'li hastalara göre ortalama lipo(a) düzeylerinin de

anamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür(28.1mg/dl, N=28 ; 10.2mg/dl, N=79 P=0.001).

Winocour ve arkadaşları(34), IDDM'li hastaları; proteinürili, proteinürisiz, proliferatif retinopatili ve proliferatif retinopatisiz olarak guruplara ayırarak lipo(a) düzeylerini ölçmüşlerdir. Bu araştırmacılar da, üriner protein ekskresyonu artmış hastaların, lipo(a) düzeylerinin anlamlı olarak artmış olduğunu gözlemlediler. İlave olarak proteinürili hastaların önemli bir kısmında lipo(a) düzeylerinin: 20 mg/dl' nin üzerinde olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar, Jenkins ve arkadaşlarının aksine IDDM'li hastalarda, retinopatili ve retinopatisiz guruplar arasında lipo(a) düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulamamışlardır(8).

Yine Takegoshi ve arkadaşları(35) diyabetik olmayan nefrotik sendromlu hastalarda, prednisolon tedavisinden önce ve sonra lipo(a) düzeylerini ölçtüler. Hastalarda; tedaviden önceki lipo(a) değerleri, normal kontrol hastalarından önemli ölçüde yüksek bulundu. Prednisolon tedavisinden bir süre sonra hastaların lipo(a) düzeyleri tekrar ölçüldü, önceki ölçümlere göre ortalama lipo(a) değerlerinde % 50' ye varan azalma görülmesine rağmen, belkide araştırmada kullanılan hasta sayısının az olması nedeniyle bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (85±26 , 42±14 mg/dl N=8).

Thomas ve arkadaşları(36), 50 glomerüler, 26 nonglomerüler patolojisi olan böbrek hastalarında lipo(a) düzeylerini ölçtüler. Proteinüri her iki gurupta da mevcuttu. Glomerüler patolojisi olanlarda ortalama lipo(a) düzeyi, glomerüler patolojisi olmayanlardan yüksek olmasına rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Buna karşın glomerüler patolojisi olanların ortalama lipo(a) düzeyi, kontrol gurubu ortalamasından anlamlı olarak yüksekti, ortalama lipo(a) değerleri; glomerüler patolojili hastalar için 23.0, nonglomerüler patolojili gurup için 18.2 ve kontrol gurubu için 11.7 mg/dl bulunmuştur (P=0.02).

Bu çalışmaların sonuçlarına göre; renal hastalıklarda ister diyabetik isterse nondiyabetik olsun, proteinüri ile doğru orantılı olarak artan lipo(a) düzeyleri, ateroskleroz ve CAD için bir risk faktörü olduğuna göre, renal damarlar için diyabetten bağımsız ve ona ilave bir risk faktörü olabilir.

Renal replasman tedavisi alanlarda lipo(a) düzeyleri:

Son çalışmalarda, çeşitli şekillerde renal replasman tedavisi alan hastalarda (Hemodiyaliz, sürekli periton diyalizi, renal transplantasyon), lipo(a) düzeyleri çalışılmıştır. Bu çalışmaların çoğunda lipo(a) düzeyleri, kontrol guruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

İrishi ve arkadaşları(37), kronik böbrek hastalığı (KBH) olanlarda yaptıkları bir çalışmada; sürekli periton diyalizi olan hastaların lipo(a) düzeylerini, kontrol guruplarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmada, hemodiyaliz uygulanan veya renal transplantasyon yapılan hastaların lipo(a) düzeyleri kontrol gurubuna göre yine yüksek seyretmesine rağmen bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Black ve Wilcken(38), son devre böbrek yetmezliğinde olan 20 hastada; böbrek transplantasyonundan önce ve sonra lipo(a) düzeylerini ölçtüler. Transplantasyondan önce, ortalama lipo(a) değeri: 40.3 mg/dl iken, transplantasyondan bir hafta sonra: 18.4 mg/dl ye, altı ay sonra ise: 17.0 mg/dl ye düşmüştü. Transplantasyon öncesi ve sonrası bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu hastaların lipo(a) düzeylerindeki azalmalar, kreatinin klirensinin artmasıyla negatif korrelasyon gösteriyordu (r=-0.48, P<0.001). Bu çalışmanın ilginç bir bulgusu ise; transplantasyondan sonra nefrotik sendrom gelişen bir hastada, transplantasyon öncesi 69.3 mg/dl olan lipo(a) düzeyinin beş ay sonra 159.5 mg/dl ye yükselmesi ve artan proteinüriyle korele seyretmesiydi.

Tiroid fonksiyon bozukluklarında lipo(a) konsantrasyonları:

Engler ve Riesen(39), 62 aktif tiroid disfonksiyonu olan hastada (30 hipertiroidili, 32 hipotiroidili); tiroid fonksiyonları normalleştirilmeden önce ve sonra lipo(a) düzeylerini ölçtüler. Hipertiroidili hastaların tedavisinden (fonksiyonlar normalleştirildikten) sonra, Ortalama lipo(a) konsantrasyonu %60 arttığını tesbit ettiler (7.3 mg/dl den 10.2 mg/dl'ye, P<0.002). Hipotiroidili hastalarda ise aynı şekilde yapılan ölçümlerde, Lipo(a) konsantrasyonunda %17 azalma görülmüştür (13.6mg/dl den 11.4 mg/dl'ye, P<0.002). Ayrıca hipertiroidi regülasyonundan sonraki LDL-

hastalıkların oluşum riskini artırabileceğini ortaya koymaktadır.

Tablo 1. Bazı klinik durumlar ve hastaların ortalama lipo(a) düzeyleri

Klinik durum	Ort.Lp(a): mg/dl	Kaynak
MI	30	23
MI	20	13
İnme	20	12
İnme	20	16
İnme	40	27
CAD (Ven greftli)	32	7
CAD (F.Hiperkolesterolemi)	18	24
Diyabetes mellitus	20	29
Diyabetes mellitus	20	31
Diyabetik nefropati	30	32
Diyabetik nefropati	30	34
KBH	40	37

KAYNAKLAR

- Berg K. A new serum type system in man-the lp system. Acta Pathol.Microbiol.scand 1963; 59: 369-382.
- Rrenninger W, G Wendt, P Nawrocki and H Weigand. The association of elevated lipo(a) with early miyokardial infarction (MI). Humangenetik 1965; 1: 658-667.
- Albers JJ, Cabana G V, Warnick GR and Hazzard WR. Lp(a) lipoprotein: relationship to sinking pre-beta lipoprotein, hyperlipoproteinemia, and apolipoprotein B. Metabolism 1975; 24: 1047-1054.
- Albers JJ, Marcovina SM and Lodge MS. The unique lipoprotein (a): Properties and immunochemical measurement.Clin. Chem 1990; 36: 2019-2026.
- Schriewer H, Assman G and Sandkamp M. The relationship of lipoprotein (a) to risk factors of coronary heart disease. J. clin. chem. clin. Biochem 1984; 22: 591-596.
- Jurgens g, Koltringer P. Lipoprotein (a) in ischemic serebrovascular disease:A new approach to the assesment of risk for stroke. Neurology 1987; 37: 513-515.
- Hoff HF, Beck GJ, Skibinski CI, jurgens G, O'Neil J. Serum lp(a) level as a predictor of vein graft stenosis after coronary artery bypass surgery in patients. Circulation 1988; 77:1238-1244.
- Diekstall F, Canzler H, Schmidt E, Demeler U. Lipoprotein(a) bei arteriellen retinalen Gefabverschlussen. Ophthalmologie 1984; 80: 369-371.
- Utermann GH, Menzel JH, Kraft HG, Duba HC, Kemmler HG. Lp(a) glycoprotein phenotypes.Inheritance and relation to lp(a)-lipoprotein concentrations in plasma. Hum. Genet 1988; 78: 41-46.
- McClellan J, Tomlinson J, Kuang WJ, Eaton D, Chen E. cDNA sequence of human apolipoprotein (a) is homologous to plazminojen. Nature 1987; 330: 132-137.
- Gaubatz JW, Ghanem KI, Guvera J, Nava LM, Patsch W. Polymorphic form of human apolipoprotein (a): inheritance and relationship of their moleculer weights to plasma levels of lipoprotein(a). J. lipid Res 1990; 31: 603-613.
- Husain M, Armstrong PW, Connely PW. Lipoprotein (a) and apolipoproteins B and A1 after akut myocardial infarction. J. Cardiol 1995; 11 (3): 206-10.
- Menteş G, Ersöz B, Harper'in Biyokimyası, 22.Uluslararası baskıdan çeviri, Copyright 1990, Barış kitabevi. İstanbul. Sayfa:295
- Scanu AM. Lipoprotein(a): a genetically determined cardiovascular pathogen in search of a function. J. Lab. Clin. Med 1990; 116: 142-146.
- Utermann G.The mysteries of lipoprotein(a). Science 1989; 246: 904-910.
- Rifai N, Heiss G, Doetsch K. Lipoprotein(a) at birth, in blacks and whites. Atherosclerosis 1992 ; 92: 123-129.
- Heinrich J, Sandkamp M, Kokott R, Schulte H, Assman G. Relationship of lipoprotein(a) to variables of coagulation and fibrinolysis in a healthy population. Clin. Chem 1991; 37: 1950-54.
- Woo J, Lam CWK, Kay R, Wong HY, Teoh R. Acute and long-term changes in serum lipids after acute stroke. Stroke 1990; 21: 1407-1411.
- Slunga L, Johnson O, Dahlen GH, ErikssonS. Lipoprotein(a) and acute-phase protein in acute myocardial infarction. Scand. J. Clin. Lab. Invest 1992; 55: 92-101.
- Rantapaa-Dahlqvist S, Walberg JS, Dahlen G, Lipo(a), Lipids and lipoproteins in patients with rheumatoid arthritis. Ann. Rheom. Dis. 1991 ; 21: 1407-1411.
- Hearn JA, DeMaio SJ, Roubin GS, Hammarstrom M. Predictive value of lipo(a) and other serum lipoproteins in the angiographic diagnosis of coronary disease. Am. J. Cardiol 1990; 66: 1176-1180.
- Hearn JA, Donohue BC, Ba'albaki H, Douglas JS, King SB, Lembo S. Usefulness of serum lipo(a) as a predictor of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am. J. Cardiol. 1992; 69: 736-739.
- KostnerGM, Cazzolato AG, Marth E, Bittolo-bon G. Lipo(a) and the risk for myocardial infarction. Atherosclerosis 1991; 38: 51-61.
- Seed M, Hopplicher F, Reaveley D, McCarthy S, Thompson GR. Relation of serum lipo(a) concentration and apo(a) phenotype to coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia. N.Engl. J med. 1990; 322: 1494-99.
- Genest JJ, Martin-Munley SS, McNamara SS, Ordovas JM, Jenner J. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary arter disease. Circulation 1993; 85: 2025-2033.
- Genest JJ, McNamara JJ, Ordovas JM, Jenner JL.Lipoprotein cholesterol, apo(a)I and B and lipo(a) abnormalites in men with premature CAD. J. Am. Coll. Cardiol. 1992; 19: 792-802.

27. Woo J, Lau E, Lam CWK, Kay R, Teoh R, Wong HY. Hypertension, lipo(a), and apoA-1 as risk factors for stroke in the chinese. *Stroke* 1991; 22: 203-8.
28. Levitsky L, Scanu A and Gould SH. Lipo(a) levels in black and white children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1991; 14: 283-87.
29. Bruckert E, Davidoff P, Grimaldi A, Truffert J, Giral P. Increased serum levels of lipo(a) in diabetes mellitus and their reduction with glycemic control. *Jama* 1990; 263: 35-36.
30. Haffner SM, Tuttle KR, Rainwater DL. Decrease of lipoprotein (a) with improved glycemic control in IDDM subjects. *Diabetes Care* 1991; 14: 302-7.
31. Haffner SM Tuttle KR and RainwaterDL. Lack of change of lipo(a) concentration with improved glycemic controlling subjects with type II diabetes. *Metabolism* 1992; 41: 116-1
32. Takegoshi T, Haba T, Hiral J, Kitoh C, Saga T, Yamazaki Y. Alterations of Lipo(a) in patients with diabetic nephropathy. *Atherosclerosis* 1990; 83: 99-100.
33. Jenkins AJ, Steele JS, JanusED, Best JD. Increased plasma apo(a) levels in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetes* 1991; 40: 787-790.
34. WinocourPH, Bhatnagar D, İshola M, Arrol S. Lipo(a) and microvascular disease in IDDM. *Diabetic Med* 1991. 8: 922-27.
35. Takegoshi T, Kotoh C, Haba T, Hiral J, Wakasugi T, Saga T. A study of the clinical significance of lipo(a) in nephrotic syndrome. *Jpn. J. Med.* 1992; 8: 922-27.
36. Thomas ME, Freestone E, Varghese J, Persaud W. Lipo(a) in patients with proteinuria. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1993; 7: 597-601.
37. İrish AB, Simons LA, Savdie E, Hayes JM. Lipo(a) levels in chronic renal disease states, dialysis and transplantation. *Aust. NZ. J. Med.* 1993; 22: 243-48.
38. Black IW, Wilcken DEL. Decreases in apo(a) after renal transplantation: implications for lipo(a) metabolism. *Clin. Chem* 1993; 38: 353-57.
39. Engler H, and Riesen FW. Effect of tiroid function on concentrations of lipoprotein (a). *Clin. Chem.* 1993; 39: 2466-69.
40. KlausenIC, Nielsen FE, Hedegüs L, Gerdes LU. Treatment of hypothyroidism reduces LDL but not lipoprotein (a). *Metabolism* 1992; 41: 911-14.
41. Kung AWC, Pang RWC, Lauder I, Lam KSL, Janus ED. Changes in serum lipo(a) and lipids during treatment of hyper thyroidism. *Clin. Chem* 1995; 41: 226-31.
42. Harpel PC, Gordon BR. Parker TS. Plasmin catalyzes binding of lipoprotein (a) to immobilized fibrinogen and fibrin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1989; 86: 3847-51.
43. Aznar J, Estelles A. Role of plazminojen aktivator inhibitör type I in the pathogenesis of coronary artery diseases. *Haemostasis* 1994; 24: 243-51.
44. Loscalzo J. Lipoprotein (a). A unique risk facor for atherothrombotic disease. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 672-79.
45. Van Wersch JWJ. The behaviour of lipoprotein (a) in patient with various diseases. *Scand. J. Clin. Lab. Invest* 1994; 54: 559-562.
46. Doğancı S. Lipo(a); yapısı, oluşumu ve metabolizması. Çukurova Üniv.Kardiyoloji kongresi kitapçığı 1997.

Yazışma adresi: Dr. Mustafa B. ÇEKMEN
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya ABD
44069 MALATYA
Tel: (0422) 3410660