

Popülasyona dayalı bir çalışmada lipoprotein (a): Klinik önemi kadınlarımızda daha mı fazla?

Lipoprotein (a) in a population-based study: more significant in Turkish women than men?

Altan Onat, Mehmet Yazıcı*, Gülay Hergenç**, Yüksel Doğan***, Ahmet Karabulut****,
İbrahim Sarı*****, Serdar Türkmen*****, Günay Can*****, Vedat Sansoy*****

Türk Kardiyoloji Derneği, İstanbul, Türkiye

İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi*, Bolu, Türkiye

Yıldız Teknik Üniversitesi**, İstanbul, Türkiye

Bakırköy Devlet Hastanesi***, İstanbul, Türkiye

Siyami Ersek Kalp-Damar Cerrahisi Merkezi****, İstanbul, Türkiye

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi*****, Gaziantep, Türkiye

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi*****, İstanbul, Türkiye

İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü*****, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: TEKHARF Çalışması 2003/04 kohortunda serumda lipoprotein (a)'nın (Lp (a)) belirlendiği 665 kişide dağılımı, kardiyovasküler risk faktörleri, metabolik sendrom (MS) ve koroner kalp hastalığı (KKH) ile ilişkisi incelendi.

Yöntemler: Metabolik sendrom tanısı Adult Treatment Panel III kriterlerine, KKH tanısı anamnezde angina varlığı ve 12-derivasyonlu istirahat elektrokardiogramlarının Minnesota kodlamasına dayanılarak kondu. Örneklerin %44'ünde MS, %14'ünde KKH mevcuttu. Behring nefelometriyle ölçülen Lp(a) değerleri normal dağılım sergilemediğinden, analizler log-transformasyonla yapıldı.

Bulgular: Ortalama yaşı 55.5 ±12.0 yıl olan 286 erkek ve 379 kadında, geometrik ortalama değer sırasıyla 9.46 ±2.90 mg/dL ve 10.46 ±3.00 mg/dL (p>0.2) olup yaşla hafif artıyordu (r =0.08). Başta apolipoprotein A-I ve B ile düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) (r =0.15) olmak üzere, total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K), sistolik kan basıncı ve log C-reaktif protein ile anlamlı doğrusal, erkeklerde tiroid uyarıcı hormon (r =-0.25), kadınlarda log gama glutamiltransferaz ile anlamlı ters korelasyonlar kaydedildi. Log insülin dahil olmak üzere, Lp(a)'nın 10 parametre ile iki cinsiyette de anlamlı ilişkisi görülmedi. Bağımsız belirleyicileri için lineer regresyon analizinde serum total kolesterol ve sistolik kan basıncı ile Lp(a) arasında pozitif, bel çevresi ile her iki cinsiyette, gama glutamiltransferaz ile Lp(a) arasında yalnız kadınlarda ters anlamlı ilişki kaydedildi. Lojistik regresyon analizlerinde erkeklerde Lp(a) ne MS, ne de KKH olasılığı için ilgi çekici bir ilişki gösterdi. Kadınlarda Lp(a) ile MS arasında yaştan bağımsız sınırdan anlamlı bir ters ilişki bulunduğu gibi, Lp(a) >30 mg/dl düzeyi yaş ve MS'ten bağımsız şekilde prevalan KKH için (anlamlılığa yaklaşılmıyorsa da) 1.62'lik odds oranı (OR) sergiledi. Lipoprotein(a) >30 mg/dl ile LDL-K >150 mg/dl birlikteliği tüm erişkinlerde yaş, MS, sigara içimi ve LDL-K kategorileri için ayarlandıktan sonra, 1.92'lik OR (p<0.19) kaydedildi.

Sonuç: Değişkenliğinin ezici bir oranda apo(a) genine bağlı olduğu bilinen Lp(a), bu çalışmada en çok abdominal obezite ölçütü ile anlamlı bağımsız (ters) ilişki içindeydi. Kadınlarda yüksek Lp(a) düzeylerinin MS'din daha az geliştirdiği bir ortamla eşlik ettiğine dair, KKH olasılığı için ise MS'ten bağımsız bir risk eğilimi gösterdiği yolunda ipuçları elde edildi. Daha geniş incelemelere ihtiyaç olduğu açıktır. (*Anadolu Kardiyol Derg 2005; 5: 271-77*)

Anahtar kelimeler: Koroner kalp hastalığı, lipoprotein(a), metabolik sendrom, popülasyona-dayalı çalışma, Türk yetişkinleri

ABSTRACT

Objective: Serum lipoprotein(a) [Lp(a)] concentrations, determined in 665 persons in the 2003/04 survey of the Turkish Adult Risk Factor Study, were investigated in regard to distribution, determinants and relationship to cardiovascular risk factors, metabolic syndrome (MS) and coronary heart disease (CHD).

Methods: Diagnosis of MS was based on Adult Treatment Panel III criteria, that of CHD on the presence of clinical findings and Minnesota coding of resting electrocardiograms. Metabolic syndrome was observed in 44%, CHD in 14% of the study sample. Behring nephelometry was used for Lp(a) values measurements which were log-transformed for analyses because of skewing.

Results: Geometric mean values of Lp(a) in 286 men and 379 women, aged 55.5 ±12.0 years, were 9.46 ±2.90 mg/dL and 10.46 ±3.00 mg/dL (p>0.2), respectively. Apart from a slight correlation with age, Lp(a) exhibited significant positive correlations with apolipoproteins A-I and B, low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) (r =0.15), total cholesterol, high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), systolic blood pressure and log C-reactive protein, and inverse ones with thyroid stimulating hormone (r =-0.25) in men, and log gamma glutamyltransferase in women. Further 10 variables were not significantly correlated in either gender. In linear regression analyses for independent covariates of Lp(a), positive associations were noted with serum total cholesterol and systolic blood pressure, and inverse ones with waist circumference, triglycerides and (only in women) with gamma glutamyltransferase. Logistic regression analyses revealed in men no association with either MS or CHD likelihood. Among women, age-adjusted Lp(a) was associated inversely at a borderline significance with MS, as did levels of Lp(a) >30 mg/dl vs. the remaining sample, controlled for age and MS, display an odds ratio (OR) of 1.62 for prevalent CHD (p=0.20). An OR of 1.92 (p<0.19) was noted in all adults for the coexistence of Lp(a) >30 mg/dl and LDL-C >150 mg/dl, after controlling for age, MS, smoking status and LDL-C categories.

Conclusion: Lipoprotein(a), the variance of which is known to be overwhelmingly due to the apo(a) isoforms, proved to have a significant inverse independent association with a measure of abdominal obesity. Lipoprotein(a) levels appeared not to be associated with risk for MS or CHD among men. In women, however, high Lp(a) levels were accompanied with an environment less prone to MS, and – without attaining significance – tended to be associated with CHD likelihood, independent of age and MS. Further studies are warranted in this area. (*Anadolu Kardiyol Derg 2005; 5: 271-77*)

Key words: Coronary heart disease, lipoprotein(a), metabolic syndrome, population-based study, Turkish adults

Giriş

Lipoprotein(a) [Lp(a)], apolipoprotein (apo) B100'e disülfid bağı ile bağlanmış bir apo(a) molekülü içeren bir lipoprotein olup bir yandan plazminojene, öte yandan düşük yoğunluklu lipoproteine benzeyip lipid metabolizması ile fibrinoliz arasında bir köprü oluşturan aterosjen bir lipoproteindir (1). Tartışmasız olmasa bile, 30 mg/dL'nin üzerindeki Lp(a) düzeylerinin koroner kalp hastalığı (KKH) (2), serebrovasküler hastalık ve periferik damar hastalığı için risk faktörü olduğu epidemiyolojik çalışmalarda bulunmuştur (3). Metaanaliz Lp(a)'nın, aterosjen etkilerini doku faktör yolu inhibitörünü (TFPI) (4) baskılayarak ve pro-inflamatuvar reaksiyonlarda kritik rol (5) oynayarak gerçekleştirdiği gösterilmiştir. Çalışmalar Lp(a)'yı bir yandan aterosjen plağının büyümesinden, bir yandan da plak yırtılmasından sonraki akut trombotik olaydan sorumlu tutmaktadır.

Halkımızda Lp(a) düzeyleri son 10 yılda 3 bini aşkın kişide bildirilmiş (6-10) bulunduğundan, bu konudaki bilginin oldukça yeterli olduğu düşünülebilir; oysa gerek kullanılan laboratuvar yöntemi, gerekse seçilen örneklerle ilgili olarak sayısal ortalama düzeylerin 13 ile 24 mg/dl aralığında bulunması, yani saçılımın genişliği, daha fazla veriye gereksinim olduğunu düşündürmektedir. Daha önemlisi, bildiriler daha çok genel düzeylere veya iki yayında vaka-kontrol çalışmasına odaklandığından, Lp(a) düzeylerinin koroner hastalık ve metabolik sendrom (MS) açısından popülasyonumuza dayalı anlamı hakkında bilgiler hala kıtadır.

Bu gerekçelerle, TEKHARF kohortunda ağırlıklı olarak yüksek koroner riske sahip, sınırlı katılımcıda geçen yıl belirlenmiş olan Lp(a) düzeyleri (10), eldeki yazıda, ülkemizin diğer bölgelerine ait ve bütünüyle üç kat büyüklükte bir TEKHARF örnekleminde, kalp-damar risk faktörleri, MS ve KKH ile ilişkileri açısından araştırılmaktadır.

Popülasyon ve Yöntemler

Lp(a) çalışması örneklemi

Ekonomik nedenlerle çalışma popülasyonunu sınırlamak gerektiğinden, Lp(a) tayini için 2003 taramasında düşük riskli katılımcılar örnekleme daha az yer aldı. Buna karşılık 2004 taramasında kanı aç karnına alınan kohortun rastgele 4/5'ine yakın bir oranında tayin yapıldı. Sonuçta ortalama yaş TEKHARF genel kohortundan 2.4 yaş daha yüksekti. Metabolik sendrom bu örnekleme biraz, KKH'lı fertler yarıya yakın daha büyük oranda temsil ediliyorlardı: MS örneklemin %44.1'inde mevcutken, %14.1'ine KKH tanısı konmuştu. Şu halde, örnekleminiz genel popülasyona kıyasla kadınları daha bol, az daha yaşlı ve riskli kişilerden ibaretti.

Örneklemin risk değişkenleriyle ilgili temel nitelikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. genel popülasyona göre sistolik kan basıncı ortalaması sadece 2 mmHg, total kolesterol 2 mg/dl daha yüksekti. Öte yandan bel çevresi, apo B ortalamaları benzer olup sigara ve alkol kullanım sıklığı biraz daha düşüktü.

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun (n= 665) temel nitelikleri

| | Erkek | | | Kadın | | |
|---------------------------------|-------|-----------|-------|-------|----------|--------|
| | n | Ort. | SD | n | Ort. | SD |
| Yaş (yıl) | 286 | 56.4 | 12.2 | 379 | 54.6 | 11.8 |
| TSH (U/L) | 127 | 1.46 | 1.76 | 176 | 2.6 | 9.1 |
| Bel çevresi (cm) | | 96.3 | 11.2 | | 95.5 | 12.2 |
| Sistolik kan basıncı (mmHg) | | 128.0 | 20.0 | | 130.1 | 22.7 |
| Diyastolik kan basıncı (mmHg) | | 81.2 | 10.3 | | 82 | 11.4 |
| Total kolesterol (mg/dl) | | 188.0 | 39.0 | | 207.7 | 43.5** |
| HDL-kolesterol (mg/dl) | | 41.2 | 10.8 | | 49.0 | 13.5** |
| LDL-kolesterol (mg/dl) | | 112.9 | 33.0 | | 125.2 | 36.9** |
| Trigliseridler (mg/dl) | | 167.0 | 103.0 | | 162.6 | 88.7 |
| Glukoz (mg/dl) | | 100.9 | 37.6 | | 100.0 | 42.2 |
| Açlık insülini (mIU/L)* | 211 | 8.13 | 2.09 | 301 | 8.51 | 1.86 |
| Fizik aktivite derecesi | | 2.28 | 0.69 | | 2.02 | 0.56** |
| Ürik asid (mg/dl) | 260 | 5.88 | 1.36 | 343 | 4.79 | 1.36** |
| Gamma GT (U/L) | 257 | 30.4 | 19.6 | 343 | 23.9 | 25.1** |
| Apolipoprotein AI (mg/dl) | 116 | 136.8 | 48.5 | 176 | 146.8 | 31.5** |
| Apolipoprotein B (mg/dl) | 114 | 103.9 | 26.3 | 189 | 105.8 | 29.4 |
| Kompleman C3 (g/L) | 218 | 1.28 | 0.27 | 314 | 1.36 | 0.3** |
| Fibrinojen (g/L) | 65 | 3.35 | 1.02 | 82 | 3.68 | 0.95** |
| C-reaktif protein* (mg/L) | 116 | 1.95 | 2.82 | 177 | 2.63 | 3.16** |
| Sigara içen/bırakan yüzdesi (%) | | 33.9/33.6 | | | 11.1/5.0 | |
| Alkol kullanımı (%) | | 23.3 | | | 2.1 | |
| Metabolik sendrom (%) | | 30.4 | | | 54.4 | |

*log-transformasyonlu değerler, **p<0.05, bildirilmeyen n sayısı 286 ve 379'dur. GT: glutamiltansferaz, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, TSH: tiroid uyarıcı hormon

Ölçümler ve tanımlar

Kan katılımcıların çoğunluğunda 10-12 saat açlık sonrası sabah alındı; Lp(a) tayini yalnız açlık serumlarında yapıldı. Serum santrifüjle ayrıldıktan sonra buz kalıpları içinde süratle İstanbul'a kargoyla nakledildi. Serumda yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (HDL-K) çöktürmesiz direkt yöntem ile total kolesterol, trigliserid ve glukoz konsantrasyonları enzimatik olarak ve Hitachi otoanalizatörüyle ölçüldü. Trigliserid tayini yalnız postabsorptif dönemde muayeneye gelen kişilerde yapıldı. Trigliserid değerleri 400 mg/dl'nin altında olan kişilerde düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) Friedewald yöntemi (11) ile hesapla bulundu. Lipoprotein(a) ile A1 ve B apolipoproteinleri (apo) Behring kitleri ve Behring nefelometresi ile ölçüldü. Serumda CRP, N Latex "monoreagent" kitiyle (Behring) ve insülin kemilüminesan yöntem ve Roche Elecsys immunoassay otoanalizöründe ölçüldü. Serum gama glutamiltransferaz (GGT) aktivitesi enzimatik olarak Thermo Trace kiti ve Hitachi otoanalizörüyle belirlendi.

Kan basıncı hasta beş dakika dinlendikten sonra oturma pozisyonunda sağ koldan en az 3 dakika ara ile Erka sfigmomanometresi ile 2 kez ölçüldü ve ortalaması alındı. Bel çevresi kişi ayakta dururken, iç çamaşırının üzerinden, hafif ekspirasyon sonunda alt kaburga kenarıyla crista iliaca ortasındaki düzeyden, kalça çevresi büyük trokanterler düzeyinden bir mezüre ile ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VKI) vücut ağırlığının boyun karesine bölünmesi ile (kg/m²) hesaplandı. Kardiyovasküler sistem fizik muayene ve istirahat elektrokardiyografi (EKG) ile değerlendirildi.

Koroner kalp hastalığı tanısı anamnez, kardiyovasküler muayene ve dinlenme sırasında yapılan 12-derivasyonlu EKG kaydının Minnesota kodlamasına (12) dayanarak kondu ve daha önce ayrıntılı biçimde açıklanmıştı (13). Çalışma örnekleminde KKH tanısı 94 kişide, MS tanısı 293 kişide konmuştu.

Metabolik sendrom National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel kriterlerinden (14) en az üçünün varlığı durumunda belirlendi. Diyabet ve bozulmuş açlık glukozu tanımları Amerikan Diyabet Derneği kriterlerine (15) uyularak yapıldı.

İstatistiksel değerlendirme

Veriler ortalama \pm standart sapma (SD), sıklıklar yüzde olarak ifade edildi. Lp(a), insülin ve C-reaktif protein (CRP) değerleri normal dağılım sergilemediğinden log-transformasyon uygulandı. Değişkenler arasındaki korelasyon, sürekli değişkenler için Pearson, çoğunlukla Spearman'ın rho korelasyonu ile değerlendirildi ve 2-üçlü anlamlılık testi uygulandı. Lp(a)'nın bağımsız belirleyicileri multipl lineer regresyon analiziyle sağlandı. Metabolik sendrom ve KKH olasılığının yaştan bağımsız ilişkisini belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı. Lineer regresyon analizinde log Lp(a)'nın bağımsız bir anlamlı değişkenin belirleyici katkısı, değişkenin ilgili ortalama değerini b katsayısıyla çarpmak ve sonra log-transforme etmek suretiyle hesaplandı. Lojistik regresyonda log-transformasyonlu bağımsız Lp(a)'nın 2'ye katlanmasına denk gelen KKH olasılık artışı, odds oranı (OR) log değerinin 0.2 ile çarpılıp log-transforme edilmesi suretiyle hesaplandı. İstatistikler Windows için SPSS-10 programı kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular**Lp(a) düzeylerinin cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı**

Ortalama yaşı 55.5 \pm 12.0 yıl olan 286 erkek ve 379 kadında, serumda geometrik ortalama değer sırasıyla 9.46 \pm 2.90 U/L ve 10.46 \pm 3.00 mg/dL ($p > 0.2$) olup yaşla hafif artıyordu. Sayısal ortalama konsantrasyonlar erkekte 16.7 \pm 20.7 mg/dL, kadında 17.5 \pm 18.2 mg/dl olarak ($p > 0.6$) benzer saptandı. Cinsiyet farkı bulunmaması

nedeniyle erkekle kadın birlikte alınınca, ortanca değer 10.7 mg/dL, interkartil aralığı 4.2 ila 21.9 mg/dL olarak bulundu. Genelde normalin üst sınırı olarak alınan 30 mg/dL üzerindeki değerlere, 38 erkek ile 68 kadında, toplam 106 kişide (%15.9) rastlandı. Tablo 2'de geometrik ortalama Lp(a) düzeyleri cinsiyet ve yaş gruplarına göre dizilmiştir. Kadınlarda ortalama düzeyler erkeklere göre 1 mg/dl daha yüksekti. Geometrik ortalamalar erkeklerde MS olan ve olmayanlarda az fark ederken (9.12'ye karşı 9.6 mg/dl), kadınlarda fark belirgindi (9.92'ye karşı 12.73 mg/dl), ama yine anlamlı değildi ($p = 0.31$). Metabolik sendromlu kadınlar %22 oranında daha düşük Lp(a) geometrik ortalama değere sahipti. Şişman olmayıp (bel çevresi <96/89 cm), hipertansiyonu (tedavili veya >140/90 mmHg), ve hiperkolesterolemisi (>200 mg/dl) bulunan 15 kişide (%2.3) log Lp(a) konsantrasyonları 13.04 \pm 3.00 mg/dL ile büyük gruptan %31 oranında daha yüksekti ($p = 0.34$).

Serumda Lp(a) ile diğer değişkenler arasındaki ilişki

Tek değişkenli korelasyon analizinde Lp(a) ile tüm grupta yaş ($r = 0.083$), total kolesterol ($r = 0.11$), LDL-K ($r = 0.15$), HDL-K ($r = 0.08$), apo A-I ($r = 0.17$), apo B ($r = 0.15$), sistolik kan basıncı ($r = 0.12$), ve log CRP ($r = 0.12$) ile anlamlı doğrusal, ayrıca Tablo 3'te görüldüğü gibi, erkeklerde tiroid uyarıcı hormon (TSH) ($r = -0.25$), kadınlarda log GGT ($r = -0.11$) ile anlamlı ters korelasyonlar kaydedildi. Log insülin, trigliserid ve MS dahil olmak üzere, Lp(a)'nın 10 parametre ile iki cinsiyette de anlamlı ilişkisi görülmedi.

Serum Lp(a) konsantrasyonlarının belirleyicileri

Tablo 4'te lineer regresyon analizinde bağımlı değişken Lp(a)'nın kovaryatları incelendiğinde, yalnız 5 değişken anlamlı bu-

Tablo 2. Erkek ve kadınlarımızda yaş gruplarına göre lipoprotein(a) geometrik ortalama değerlerinin dağılımı

| | Erkek | | | Kadın | | |
|-----------|-------|---------|------|-------|---------|------|
| | n | (mg/dL) | SD | n | (mg/dL) | SD |
| | 286 | 9.46 | 2.93 | 379 | 10.46 | 3.01 |
| 33-39 yaş | 19 | 6.62 | 2.82 | 43 | 10.57 | 2.41 |
| 40-49 | 77 | 8.85 | 3.25 | 112 | 8.4 | 3.37 |
| 50-59 | 75 | 9.26 | 2.98 | 93 | 10.58 | 3.07 |
| 60-69 | 67 | 12.26 | 2.83 | 80 | 12.59 | 2.75 |
| >70 | 48 | 8.72 | 2.42 | 51 | 12.28 | 2.89 |

Tablo 3. 665 Türk erkek ve kadınında lipoprotein(a) ile bazı risk parametreleri arasında korelasyon katsayıları (r) ve anlamlılıkları (p)

| | Erkek n=286 | | Kadın n=379 | |
|-----------------------------|---------------|-------|---------------|-------|
| | r | p< | r | p< |
| TSH (U/L) (n=127/176) | -0.252 | 0.004 | | AD |
| LDL-kolesterol (mg/dl) | 0.238 | 0.001 | | AD |
| Total kolesterol (mg/dl) | 0.169 | 0.004 | | AD |
| HDL-kolesterol (mg/dl) | | AD | 0.104 | 0.043 |
| Apo A-I (mg/dl) (n=116/176) | 0.167 | 0.072 | 0.179 | 0.018 |
| Apo B (mg/dl) (n=116/176) | | AD | 0.152 | 0.036 |
| Sistolik kan basıncı (mmHg) | | AD | 0.157 | 0.002 |
| Log CRP n=293 | 0.204 | 0.028 | | AD |
| Log gama GT n=600 | | AD | -0.111 | 0.04 |
| Yaş (yıl) | 0.088 | AD | 0.085 | AD |

Bel çevresi, beden kitle indeksi, sigara içimi, fizik aktivite, diyastolik kan basıncı, trigliserid, fibrinojen, ürik asit, C3, log insülin, fosfolipidler, MS, diyabet ile her iki cinsiyette de anlamlı ilişki göstermedi

AD: anlamlı değil, Apo: apolipoprotein, CRP: C-reaktif protein, GT: glutamiltransferaz HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, TSH: tiroid uyarıcı hormon.

lundu. Modelin bütünü anlamlı olmakla birlikte, Lp(a) varyansının erkekte %8, kadında %7 gibi oldukça küçük bir oranını açıklıyordu. Bağımsız değişkenler arasında önemde başta gelen bel çevresi ve biraz da trigliserid Lp(a)'yı aşağıya çekerken, sistolik kan basıncı ile total kolesterol yukarı çekme eğilimi yaratıyordu. Bel çevresi, total kolesterol ve trigliseridin ilişkisi erkeklerde, sistolik basınç ile GGT'nin ilişkisi kadınlarda anlamlıydı. Anılan modele serum log insülin ile tiroid uyarıcı hormon (TSH) konsantrasyonları

eklenince, yaklaşık yarı sayıya düşen kapsanan kohortta, her iki cinsiyette değil, yalnız erkeklerde (n=117) TSH 1 _U/ml için β katsayısı -0.08 ± 0.025 ile Lp(a)'nın anlamlı ($p=0.002$) ters belirleyicisi görüldü. Son regresyon modeli anlamlı ($F=2.7$; $p<0.02$) olup Lp(a) varyansının erkekte %9'unu açıklıyordu.

Metabolik sendromla Lp(a)'nın kadınlarda ters ilişkiye eğilimi

Spearman korelasyon analizinde erişkinlerimizde MS ile Lp(a) arasında anlamlı bir ilişki belirmediyse de (Tablo 3), lojistik

Tablo 4. Serumda (log transformasyonlu) lipoprotein(a)'nın çok değişkenli lineer regresyonda belirleyicileri (n=595)

| | Erişkin | | | Erkek n= 255 | | | Kadın n= 340 | | |
|---|----------------|-------------|-------|----------------|-------|-------------|----------------|-------|-------|
| | beta katsayısı | SE | p | beta katsayısı | SE | p | beta katsayısı | SE | p |
| Bel çevresi | -0.005 | 0.002 | 0.006 | -0.006 | 0.003 | 0.035 | -0.004 | 0.002 | 0.078 |
| Sistolik KB (mmHg) | 0.0035 | 0.001 | 0.001 | 0.0025 | 0.002 | AD | 0.004 | 0.001 | 0.002 |
| Total kolesterol (mg/dl) | 0.0016 | 0.000 | 0.001 | 0.0026 | 0.001 | 0.002 | 0.001 | 0.001 | AD |
| Trigliserid (mg/dl) | -0.0006 | 0.000 | 0.012 | -0.0008 | 0.000 | 0.012 | -0.0005 | 0.000 | AD |
| Log gama GT | -0.05 | 0.08 | AD | -0.188 | AD | AD | -0.208 | 0.101 | 0.04 |
| Modele ayrıca cinsiyet, yaş giriyordu | | Sabite 6,37 | | Sabite 3.34 | | Sabite 7.94 | | | |
| Modelin bütünü anlamlı olup ($F=4.9$; $p<0.001$) Lp(a) varyansının %4.8'ünü (E %8, K %7) açıklıyordu; AD: anlamlı değil; GT: glutamiltransferaz, KB: kan basıncı | | | | | | | | | |

Tablo 5. Metabolik sendrom olasılığı için Lp(a)'nın cinsiyet ve yaş-ayarlı odds oranı (n=665)

| | beta katsayısı | SE | OR | p |
|--|----------------|-------|-------|-------|
| Erişkinler | | | | |
| Log Lp(a) | -0.279 | 0.177 | 0.76 | 0.115 |
| Cinsiyet (E) | 1.154 | 0.173 | 3.17 | 0.000 |
| Yaş (yıl) | 0.043 | 0.007 | 1.044 | 0.000 |
| Kadın | | | | |
| Log Lp(a) | -0.383 | 0.23 | 0.68 | 0.097 |
| Yaş (yıl) | 0.064 | 0.01 | 1.066 | 0.000 |
| Modele 286 erkek, 379 kadın and 293 metabolik sendromlu vaka giriyordu Lp(a): lipoprotein a | | | | |

Tablo 6. Prevalan koroner kalp hastalığı olasılığı için Lp(a)'nın cinsiyet ve yaş-ayarlı odds oranı (n=665)

| | Beta | SE | OR | %95 Güven |
|---|-------|-------|-----------|--------------|
| *Kadın | | | | |
| Yaş (yıl) | 0.075 | 0.016 | 1.08 | 1.044; 1.113 |
| Metabolik sendrom | 1.187 | 0.418 | 3.28 | 1.45; 7.43 |
| Lp(a) >30 mg/dl | 0.484 | 0.383 | 1.62 | 0.767; 3.44 |
| **Erişkinler | | | | |
| Yaş (yıl) | 0.075 | 0.011 | 1.077 | 1.054; 1.101 |
| Cinsiyet (E) | 0.48 | 0.26 | 1.62 | 0.98; 2.66 |
| Metabolik sendrom | 1.10 | 0.27 | 3.01 | 1.76; 5.14 |
| Sigara içen/terk | | | 0.67/1.51 | AD |
| Lp(a) >30 mg/dl | | | 1.01 | AD |
| LDL-K >150 mg/dl | | | 1.45 | AD |
| Lp(a)>30+LDL>150 mg/dl | 0.653 | 0.494 | 1.92 | 0.73; 5.06 |
| *Modele 49 koroner hastası giriyordu Sınırlı Lp(a)'ya kadınların %18'i dahildi ve gradiyent 6.25 kattı Lp(a)'nın 2'ye katlanması KKH'da %16.8'lik artışa eşlik, **Modele 285 erkek, 378 kadın and 93 koroner arter hastası giriyordu AD: anlamlı değil, LDH-K: düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, Lp(a): lipoprotein(a) | | | | |

regresyon analizinde (Tablo 5) kadınlarda Lp(a) ile MS arasında yaştan bağımsız sınırdan anlamlı ($p= 0.097$) bir ters ilişkinin bulunduğu görülmektedir. İlişki erkeklerde geçerli değildi, tüm erişkinlerde buna cinsiyet ve yaştan bağımsız bir eğilim kaydedilmekle birlikte, ilişki $p 0.115$ düzeyinde kaldı.

KKH olasılığı ve serum Lp(a)

Log Lp(a), yaş ve cinsiyet ayarlı bir lojistik regresyonda, prevalan KKH olasılığı için anlamlı çıkmadı; OR tüm erişkinlerde 1.14, kadınlarda 1.38 bulundu. Modele MS de eklenince (Tablo 6), OR tüm yetişkinlerde 1.18'e, kadınlarda 1.48'e yükseldiyse de, anlamlılığa yaklaşmadı ($p= 0.27$). Kadınlarda Lp(a) konsantrasyonları 30 mg/dl altına kıyasla, sınır üstündekilerde ($p= 0.206$) OR 1.62 bulundu. Bu, Lp(a)'nın 2'ye katlanmasının KKH olasılığında yaş ve MS'dan bağımsız olarak %16.8'lik artışa denk gelmekteydi.

Lipoprotein(a) ile LDL-K birlikteliğinin KKH üzerine rolü, Lp(a) için 30 mg/dl, LDL-K için 150 mg/dl sınırın üstü ve altı olarak 4 kümeye bölünmek suretiyle incelendi. Eksik verisi bulunmayan 653 kişiden 454'ünde (%69.5) iki değişken de düşük, 95'inde (%14.5) yalnız Lp(a), 77'sinde (%11.8) yalnız LDL-K, 27'sinde (%4.1) her iki değişken de yüksekti. Cinsiyet, yaş, MS, sigara içiminin de katıldığı modelde (Tablo 6), OR 1.92 gibi yüksek çıkmakla beraber, örneklemin küçüklüğünden ötürü anlamlı bulunmadı ($p<0.19$).

Tartışma

Lipoprotein(a) tayininin yapıldığı TEKHARF çalışması kohortunun üçte birinde, orta yaşlı ve yaşlı Türk erişkinlerini temsil eden bir örnekleme, göze çarpan bulgularımız Lp(a) için serum total kolesterol ve sistolik kan basıncının pozitif, bel çevresi, trigliserid ve (yalnız kadınlarda) GGT'nin ters anlamlı bağımsız ilişkisinin saptanmasıydı. Lp(a)'nın Türk erkeklerinde MS ve kalp-damar riski açısından klinik öneminin az görüldüğü, kadınlarımızda ise MS ile ters bir ilişki eğilimi sergilediği, KKH olasılığı için MS'ten bağımsız bir risk eğilimi gösterdiği yolunda ipuçları elde edildi.

Genel düzeylerin irdelenmesi

Türklerle ilgili Lp(a) düzeyleri aritmetik ortalama veya medyan değerler olarak bildirilmiştir. Erkek ve kadınlarda anlamlı fark göstermeyen Lp(a) konsantrasyonları, çalışmamızda arit-

metik ortalama olarak ifade edildiğinde 17 mg/dl bulunmuş, Lp(a)'nın normal dağılım göstermemesi nedeniyle, bu yazıda geometrik ortalama (10 mg/dl) değerleri kullanılmıştır. Türk Kalp Çalışması'na (6) göre, nispeten genç ve erkek ağırlıklı 800 kişiye sağlanan Lp(a) düzeyleri ortalama 13 mg/dl bulunmuştur. Katılımcıların %10'u 30 mg/dl'nin üzerinde Lp(a) düzeylerine sahipti. Orta Karadeniz bölgesinde bir tıp fakültesi hastanesine müracaat eden, metabolik hastalığı olmayan 1348 erkek ve kadın gönüllüde ortalama Lp(a) düzeyleri 22 mg/dl olarak belirlenmiştir (8). Kocaeli Lipid Çalışmasında (7) metabolik hastalığı olmayan 181 gönüllü ile 94'ü baypas geçirmiş erkek Lp(a) düzeyleri anlamlı fark sergilememiştir (ortalama ve medyan sırasıyla 24.0/15.3 ve 26.6/17.9 mg/dl). Buna karşılık Trabzon Karadeniz Teknik Üniversitesinden bir grup araştırmacı, 248 sağlıklı Türk erişkininde Lp(a) ortalama düzeylerini 21 mg/dl, oysa koroner hastalarında 41 mg/dl bulmuşlardır (9). Elde ettiğimiz Lp(a) düzeyleri, Türk Kalp Çalışması ile diğer çalışmalar arasında orta bir konumda bulunmuştur. Anılan dört çalışmada Lp(a) ölçümünde ELISA yöntemi, çalışmamızda nefelometri kullanılmıştır.

Popülasyonları incelenen çalışmalarda yüksek değişkenlik bulunan ve dünya geneli için alt, orta ve üst üçte bir dilimlerinde Lp(a) konsantrasyonları için 5, 20 ve 100 mg/dl (3) değerleri verilmişken, çalışmamızda bu sayısal olarak 3.5, 11.7 ve 37.6 mg/dl (geometrik ifade ile 3.1, 11.2 ve 34 mg/dl) idi. Başka bir deyişle, Lp(a) genel düzeylerimiz diğer çalışmaların genelinden neredeyse yarıya yakın düşüktü.

Lipoprotein(a)'nın, çok değişkenli analizde total kolesterol ile, doğrudan korelasyonda da LDL-K ile kaydettiğimiz bağıntısı, LDL'e yakın yapısal ilişki göstermesi gerekçesiyle doğal karşılanabilir. Yetişkinlerimizde santral obezite göstergesiyle Lp(a) arasında anlamlı ters bağıntı bulunmasını, şimdilik açlık insülin düzeylerinin bir sonucu olarak yorumlamaktayız, çünkü lineer regresyon modeline insülin katıldığında hem bel, hem insülin Lp(a) için anlamlı çıkmadı. Chien ve ark. (16) Tayvan'da 3600 kişi üzerinde yaptıkları bir çalışmada, Lp(a) ile kolesterol ve LDL-K arasında doğrusal olan ilişki dışında yaş, ve ters olarak BKİ, trigliserid, erkeklerde insülin ve bel/kalça oranı ile anlamlı ilişkiler bulunmuşlardır. Ayrıca, insülinin Lp(a) düzeylerine olan etkisini anlamalı bulan bu çalışma, Lp(a) ile fibrinojen arasında da erkeklerle sınırlı kalan anlamlı bir ilişki saptamıştır.

Erkeklerde Lp(a)'nın en güçlü (ters) ilişki sergilediği parametre olan TSH düzeyi, ilgi çekici olmakla birlikte, daha önce gözlemlenmiş bulunmaktadı. Hatta, selektif tiroid hormon reseptör uyarma aracılığıyla, Lp(a) düzeylerini düşürmeye yönelik yeni yaklaşım arayışları (17) başlamıştır. İki bin dört yılı kohortunda total kolesterol düzeylerinin çok değişkenli lineer regresyon analizinde TSH seviyelerinin her iki cinsiyette önemli bir bağımsız belirleyicisi olduğunu gözlemlenmiştir. Böylece, erkeklerimizde TSH'nin total kolesterol ile doğrusal, Lp(a) ile ters ilişki içinde olduğunu ilk kez kaydetmiş olmaktayız.

Obez olmadığı halde, hipertansiyon ve hiperkolesterolemisi olan bireylerde (belki 700 bin geçmeyen yetişkinimizde) Lp(a)'nın – anlamlı olmamakla birlikte - 1/3 oranında yüksek bulunmasını, ileride daha iyi incelenmesi gereken bir gözlem olarak kaydetmek istiyoruz.

Serumda Lp(a) ile insülin düzeyleri arasında ilişki yokluğu

Geçen yıl eldeki örneklemin üçte bir büyüklüğündeki bir grupta, erkeklerde açlık insülin düzeyinin ikiye katlanmasıyla, Lp(a) konsantrasyonunda %15 oranında azalmaya denk gelen bir ters ilişki kaydedilmişti. Eldeki çalışma böylesi bir ilişkiyi ortaya çıkarmadığına göre, Marmara ve İç Anadolu erkeklerinden bazılarınin sergilemiş olabileceği bir gen özelliğine, diğer bölgeler kohortunda çok daha cüzi bir oranda rastlandığı düşünülebilir.

Metabolik sendrom ve KKH ile ilişkileri

Lipoprotein(a) büyüklüğünün, insülin direncine cevap olarak HDL ve LDL büyüklükleri ile de ilişkili olduğunu gösteren Rainwater ve ark. (18), Lp(a)'nın metabolik sendromla bağıntılı bir diğer lipoprotein olduğunu öne sürmüşlerdir. Çalışmamızda Lp(a) MS için, yaş-ayarlı lojistik regresyonda sınırdan anlamlı biçimde ters ilişki görünmüştür. Ters bağıntısının muhtemelen abdominal obezite ile ters ilişkisinden kaynaklandığı öne sürülebilir. Gerçekten, varyansı oldukça az olduğu bilinen Lp(a) konsantrasyonlarının, en çok abdominal obezite ölçütü ile anlamlı bağımsız (ters) ilişki içinde olması, bu çalışmanın ana gözlemlerindedir. Esas belirleyicisinin bel çevresi olduğunu ve MS'a katkıda bulunduğunu halkımızda saptadığımız GGT'nin, kadınlarda bel çevresinden bağımsız olarak da Lp(a) ile ters ilişki göstermesi, aynı doğrultuda etmen sayılabilir [Onat A, Hergenç G, Karabulut A, Türkmen S, Doğan Y, Uyarel H, Can G, Sansoy V: Serum gamma glutamyltransferase as a determinant of metabolic syndrome and coronary disease likelihood (henüz yayınlanmamış çalışma)].

Craig ve ark.'nın metaanalizinde (19) Lp(a) KKH için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmektedir. Önceden var olan kardiyovasküler hastalarla ilgili çalışmalar dışlanınca, dört binden fazla KKH vakasının geliştiği 18 prospektif çalışmada, üst üçte birlik Lp(a) dilimine giren kişilerin alt dilime göre KKH riski 1.7 (%95 CI 1.4-1.9) olarak hesaplanmıştı (3). Yine hastalığı dışlanmış 9936 kişiyi 14 yıl takip eden Nguyen ve ark.'nın çalışmasında (20), KKH riski tüm çalışmaların toplamına benzerdi: Yüksek Lp(a) düzeylerinin KKH için hazard oranları erkek ve kadınlarda sırasıyla 1.6 ve 1.9 olarak bulunmuştu. Yarı kantitatif elektroforetik yöntem, katılımcıların bir kısmında ELISA yöntemi ile valide edilmişti. Genel toplumda üst üçte birlik Lp(a) diliminde bulunan kişilerin alt dilime göre (ayarlamalardan sonra) %70 dolayında artmış KKH riski taşıdığı sonucuna varılan metaanalize (3) göre, Lp(a)'nın ikiye katlanmasının KKH riskini %5.4 artırmasına karşılık geldiği tarafımızdan hesaplanmıştır. Bu hayli ilimli bir risk artışıdır.

Türk erkeklerinde – belki hiperkolesterolemi oranının daha düşük olmasının (21) sonucu - klinik öneminin az olduğunu düşündüren Lp(a) bulgularımıza karşılık, Lp(a) konsantrasyonlarının Türk kadınlarında bir yandan MS'ten bağımsız biçimde KKH riski yaratabileceğine, öte yandan yüksek düzeylerin MS'in daha az geliştiği bir ortamla eşlik ettiğine dair ipucu sağladık. Türk erkeklerinde değil, ama Türk kadınlarında MS'e bağlı KKH riskinin 5 MS ögesiyle tükenmediğini, yüksek LDL düzeylerine ve CRP'ye bağlanabileceğini (22) ileri sürmüştük. Kadınlarımızda bu LDL-K yüksekliği unsurunun, Lp(a) yüksekliği ile birlikteliğinin ek risk bindirmesi muhtemeldir.

Glader ve ark. (23) 1216 katılımcının %30'nun 30 mg/dl'nin üzerindeki Lp(a) düzeylerine sahip olduğu prospektif çalışmada, Lp(a)'yı tüm nedenlerden ölümün bağımsız öngörücüsü olarak

bulmuştur. FATS (24), RRIME (25) ve Quebec Kardiyovasküler Çalışması (26) Lp(a)'nın bağımsız bir risk faktörü olmadığını ancak miyokard infarktüsü ve angina pectoris riskini artırdığını ve bu etkinin yüksek LDL, apo B, total kolesterol düzeylerinde daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir. Orta yaşlı 788 asemptomatik erkeğin izlenmesinde, yüksek Lp(a) düzeyinin, özellikle yüksek LDL-K, düşük HDL-K düzeyleri ve hipertansiyon taşıyan bireylerde KKH risk artışıyla ilişkili (27) bulunmuştur. Biz de yüksek Lp(a) ve yüksek LDL-K birlikteliğinde KKH odds oranında artma gözlemledik.

Lp(a) ölçümünde gerçekte ölçülen apo(a)'dır. ELISA yöntemleri apo(a) veya apo B'ye karşı geliştirilmiş monoklonal veya poliklonal antikorlar kullanmaktadır. Apo(a)'yı yakalamak üzere a5, saptanması için a40 monoklonal antikorları kullanan yöntem, Uluslararası Klinik Biyokimya Federasyonu tarafından referans metod olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızda Kringle4-tip2'ye karşı poliklonal antikor kullanan Behring'in nefelometrik ticari kitini kullandık. Doktorların Sağlık Çalışması'nın son bildirisine (28) göre, nefelometrik yöntem Lp(a)'nın öngördürücü risk gücünü daha az ayırtmaktadır. Piyasada mevcut neredeyse tüm ticari metodların Kringle4-tip2 heterojenitesinden etkilendiği, ne yazık ki, tespit edilmiş bulunmaktadır. Rifai ve ark. (28), Doktorların Sağlık Çalışması'nda daha önce yapılmış Lp(a) ölçümlerinin Lp(a) - KKH ilişkisini gerçek olarak yansıtmadığı görülmüştür. Yeni çalışmaları, Lp(a) düzeylerinin angina riskini öngördürdüğünü, bilhassa LDL-K yüksekliğine eşlik eden yüksek Lp(a) düzeyleri ve küçük apo(a) izoformlarında bu riskin ciddi bir biçimde arttığı, ayrıca küçük apo(a) boyutunun anginayı Lp(a) düzeylerinden bağımsız olarak öngördürdüğünü saptamıştır.

Sonuç olarak, toplumda değişkenliğinin ezici bir oranda apo(a) genine bağlı olduğu bilinen Lp(a) düzeylerinin, bu çalışmada Lp(a) için serum total kolesterol ve sistolik kan basıncının pozitif, bel çevresi, trigliserid ve yalnız erkeklerde TSH'nin, kadınlarda GGT'nin ters anlamlı bağımsız ilişkisi kaydedildi. Türk erkeklerinde MS ve kalp-damar riski açısından klinik önemi az görünen Lp(a)'nın, kadınlarımızda MS'le ters ilişki eğilimi, KKH olasılığı için de MS'ten bağımsız bir risk eğilimi gösterdiği yolunda ipuçları elde edildi. Lp(a)'nın insülin ve TSH ilişkileri ve cinsiyete bağlı KKH riski alanlarında çalışmaların genişletilmesi ve derinleştirilmesine ihtiyaç vardır.

Teşekkür

TEKHARF Çalışması 2003/04 yılı takip taramalarına sağladıkları kısmi desteklerinden ötürü, Türk Kardiyoloji Derneği ile AstraZeneca, Novartis, Pfizer ve Glaxo-Smith Kline şirketlerine müteşekkirimiz. Tarama ekibinde yer alan Laborant Mehmet Özmay'a takdir sunarız.

Kaynaklar

- McLean J, Tomlinson J, Kuang WJ, et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. Nature 1987; 330: 132-7.
- Marcovina SM, Hegele RA, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Curr Cardiol Rep 1999; 1: 105-11.
- Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein a and coronary heart disease: a meta-analysis of prospective studies. Circulation 2000; 102: 1082-5.
- Caplice NM, Panetta C, Peterson TE, et al. Lipoprotein (a) binds and inactivates tissue factor pathway inhibitor: a novel link between lipoproteins and thrombosis. Blood 2001; 98: 2980-7.
- Fan J, Watanabe T. Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis. J Atheroscler Thromb 2003; 10: 63-71.
- Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z, et al. Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. J Lipid Res 1995; 36: 839-59.
- Hergenç G, Özsüllü T, Çetinalp P, Beşoluk Ş, Sönmez B. Lp(a) levels in men with coronary artery occlusion and healthy male controls. Biochem Soc Trans 1999; 27: A1222.
- Adam B, Talu C, Bedir A, Alvir M, Sagkan O. The levels of lipids, lipoproteins and apolipoproteins in healthy people in the central region of the Black Sea. Jpn Heart J 1999; 40: 427-34.
- Örem A, Değer O, Kulan K, et al. Evaluation of lipoprotein(a) [Lp(a)] as a risk factor for coronary artery disease in the Turkish population. Clin Biochem 1995; 28: 171-3.
- Onat A, Uyarel H, Hergenç G, ve ark. Yüksek riskli bir örneklemimizde lipoprotein(a): Dağılımı ve bağıntıları zemininde Türk erkeklerinde insülinemi ile ters ilişkisi gözlemi. Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 82-90.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 18:499-509.
- Rose G, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ. Cardiovascular Survey Methods. 2nd ed. Geneva: WHO; 1982.
- Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. Atherosclerosis 2001; 156: 1-10.
- Executive Summary of the third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-97.
- American Diabetes Association: Clinical practice recommendations. Diabetes Care 1997; 20(Suppl): S1-S70.
- Chien KL, Lee YT, Sung FC, et al. Lipoprotein (a) level in the population in Taiwan: relationship to sociodemographic and atherosclerotic risk factors. Atherosclerosis 1999; 143: 267-73.
- Grover GJ, Mellstrom K, Ye L, et al. Selective thyroid hormone receptor-beta activation: a strategy for reduction of weight, cholesterol and lipoprotein(a) with reduced cardiovascular liability. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: 10067-72 .
- Rainwater DL, Haffner SM: Insulin and 2-hour glucose levels are inversely related to Lp(a) concentrations controlled for LPA genotype. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18: 1335-41.
- Craig WY, Neveux LM, Palomaki GE, Cleveland MM, Haddow JE. Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic heart disease: metaanalysis of prospective studies. Clin Chem 1998; 11: 2301-6.
- Nguyen TT, Ellefson RD, Hodge DO, et al. Predictive value of electrophoretically detected lipoprotein(a) for coronary heart disease and cerebrovascular disease in a community-based cohort of 9936 men and women. Circulation 1997;96: 1390-7 .
- Onat A. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins among Turks, and impact on coronary heart disease. Anadolu Kardiyol Derg 2004; 4: 236-45.
- Onat A, Ceyhan K, Başar Ö, et al. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels – a prospective and cross-sectional evaluation. Atherosclerosis 2002; 165: 285-92.
- Glader CA, Birgander LS, Stenlund H, Dahlen GH. Is lipoprotein(a)

- a predictor for survival in patients with established coronary artery disease? Results from a prospective patient cohort study in northern Sweden. *J Intern Med* 2002; 252: 27-35.
24. Maher VM, Brown BG, Marcovina SM, et al. Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein (a). *JAMA* 1995; 274: 1771-4.
 25. Luc G, Bard JM, Arveiler D, et al. PRIME Study Group: Lipoprotein (a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study. *Atherosclerosis*. 2002; 163: 377-84.
 26. Cantin B, Gagnon F, Moorjani S, et al. Is lipoprotein (a) an independent risk factor for ischemic heart disease in men? The Quebec Cardiovascular Study. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 519-25.
 27. von Eckardstein A, Schulte H, Cullen P, Assmann G. Lipoprotein(a) further increases the risk of coronary events in men with high global cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 434-9.
 28. Rifai N, Ma J, Sacks FM, Ridker PM, et al. Apolipoprotein(a) size and lipoprotein(a) concentration and future risk of angina pectoris with evidence of severe coronary atherosclerosis in men: The Physicians' Health Study. *Clin Chem* 2004; 50:1364-71.



Kuru Ağaç ve Kadın. 1964 Arın, Bitlis.

(Dr. Oryal Gökdemir)