



BİRÜNİ

LABORATUVARI

<http://www.biruni.com.tr> e-posta: info@biruni.com.tr



LİPOPROTEİN (a)

Lipoprotein (a) [Lp(a)] ilk kez 1963 yılında Kare Berg tarafından insan plazmasının genetik bir özelliği olarak tanımlanmıştır. Kimyasal ve fiziksel özellikleri LDL'ye çok benzeyen, kolesterolden zengin ve elektroforezde yavaş pre - β mobilitesi gösteren bir lipoproteindir. Lp(a)'nın yapısında LDL'nin yapısal apoproteini olan apo B-100 ile birlikte bir glikoprotein olan apo (a) bulunur. Apo B - 100 ve apo (a) bir kaç noktadan disülfid bağlarıyla birbirlerine bağlanmışlardır. Disülfid bağlarının indirgenmesiyle her iki apoprotein birbirlerinden ayrılırlar. Apo (a)'nın ayrılmasından

sonra geriye kalan partikülün fizikokimyasal ve immünolojik özellikleri LDL ile çok yakınlık göstermektedir. Bu nedenle Lp(a) modifikasyona uğramış ve spesifik özellikler kazanmış bir LDL partikülü olarak değerlendirilmektedir. Son yıllarda hem araştırmacılar hem de klinisyenler iki nedenden dolayı Lp(a)'ya büyük ilgi yöneltmiştir. Birinci neden, plazma Lp(a) düzeyleri ile prematüre ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkidir. İkinci neden ise, apo (a)'nın plazminojene olan yapısal benzerliği sonucu olan trombojenik etkisidir.

Lp(a)'NIN KLİNİK ÖNEMİ

Lp(a) prematüre ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Plazma Lp(a) düzeyleri genetik olarak belirlenir. Yeni doğanlarda ve bebeklerde düzeyler düşüktür, iki yaş civarında erişkin düzeylerine ulaşır. Kadınlarda menopoz sonrası düzeylerde artış gözlenir. Bu durumun yaşlı kadınlarda serum kolesterol ölçümleri ile bağdaşmayan ateroskleroz riskinin nedeni olduğu ileri sürülmektedir. Miyokard enfarktüsü ya da

inmeyi takiben Lp(a)'nın bir akut faz reaktanı gibi davrandığı gözlenmiştir. Bu nedenle miyokard enfarktüsü veya inme sözkonusu olduğunda Lp(a) düzeyleri ancak bir ay sonra normal düzeylerine döner.

Anjiyografi ile doğrulanmış koroner arter hastalığında Lp(a) düzeyleri

Diagnostik anjiyografi yapılmış hastalarda yapılan incelemelerde Lp(a) düzeylerinin damar stenozu

LİPOPROTEİN (a)'NIN KISA TARİHÇESİ

- 1963 - Lp(a)'nın Berg tarafından bulunması,
- 1965 - Lp(a) ile MI arasındaki ilişki,
- 1970 - Lp(a) ile ilgili kimyasal çalışmalar,
 - pre - β mobilitesi,
 - Lp(a)'nın immünokimyasal tayini,
 - Arter lezyonlarında Lp(a)'nın varlığı,
- 1980 - Artmış Lp(a) düzeylerinin erken MI, KAIİ, inme, ven graft stenozu, retinal arteriyal okluzyon gibi olaylar ile ilişkisi,
 - Lp(a) polimorfizminin saptanması,
- 1987 - cDNA ile apo(a)'nın amino asit dizisinin belirlenmesi,
- 1989 - Lp(a)'nın trombotik aktivitesinin keşfi,
- 1991 - Ticari Lp(a) tayin yöntemleri.

olan hastalarda olmayanlara kıyasla belirgin olarak arttığı gözlenmiştir. (Tablo 1). Ayrıca, MI öyküsü, hipertansiyon, obesite, diyabet, sigara alışkanlığı, total kolesterol ve trigliserit düzeyleri ile stenoz

derecesi arasında bir ilişki saptanamamıştır. Yüksek Lp(a) düzeyi olan hastalarda by - pass sonrası restenoz riskinin fazla olduğu bildirilmektedir.

Tablo 1. Damar stenozu olan ve olmayan hastalarda Lp(a) ve diğer parametreler.

	Stenozsuz grup (n=32)	Stenozlu grup (n=135)
Lp(a) (mg / dL)	16.7 ± 22.6	32.0 ± 32.7
Lp(a) (< 55 yaş, erkek)	16.3 ± 18.0	43.4 ± 38.7
Lp(a) (> 55 yaş, erkek)	18.3 ± 28.0	29.8 ± 31.3
Lp(a) (kadın)	12.4 ± 11.3	22.2 ± 18.1
Kolesterol (mg / dL)	231.8 ± 48.8	251.3 ± 69.1
Trigliserid (mg / dL)	186.2 ± 80.0	238.2 ± 207.0
Kan basıncı (mm Hg)		
Sistolik	132 ± 19	135 ± 23
Diastolik	82 ± 13	81 ± 11

MI'de risk faktörü olarak Lp (a) düzeyleri

Normolipidemik kişiler ile Tip IIa ve Tip IIb hiperkolesterolemisi olan kişilerde MI sonrası yapılan değerlendirmelerde Lp(a) düzeyleri 20-30 mg / dL'den yüksek olduğunda MI riskinin yaklaşık iki kat arttığı bildirilmiştir. Bu çalışmalarda diğer risk faktörleri ile Lp(a) arasında bir ilişki olmadığı ve Lp(a)'nın bağımsız bir risk faktörü olduğu da saptanmıştır.

Familiyal hiperkolesterolemi ve Lp(a) düzeyleri

Familiyal hiperkolesterolemisi olan kişilerde yapılan incelemelerde, koroner arter hastalığı geçirenlerde geçirmeyenlere kıyasla Lp(a) düzeylerinin belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 2) . Bu çalışmaya göre Lp(a) düzeylerinin lipitler, lipoproteinler, yaş, cinsiyet ve sigara gibi faktörlere kıyasla daha iyi bir risk belirleyici olduğu sonucuna varmıştır. Bir başka çalışmada da Lp(a)'nın prematüre KAH olan kişilerde kalıtsal olarak yüksek olduğu ve diğer lipoproteinlerden bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.

İnme'de risk faktörü olarak Lp(a)

Karotid arterlerinde Doppler ultrasonografi incelemesi yapılan hastalarda plak oluşumu ile Lp(a) düzeylerinin ilişkili olduğu ve yüksek Lp (a) düzeyi olan hastaların inme insidansının fazla olduğu bildirilmiştir. İskemik serebrovasküler hastalıklarda da kontrollara kıyasla Lp(a)'nın yüksek olduğu gözlenmiştir. Ayrıca bir başka çalışmada da 50 mg/dL civarında veya daha fazla olan Lp(a) düzeylerinin inme riskini 4-5 kat arttırdığı rapor edilmiştir.

Diyabette Lp(a) düzeyleri

İnsüline bağımlı (IDDM) ve insülin bağımsız (NIDDM) diyabette gözlenen yüksek ateroskleroz riski ile Lp (a) düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığını inceleyen çalışmalardan alınan sonuçlara göre Lp(a) düzeyleri ile HbA_{1c} arasında bir pozitif korelasyon vardır. Ayrıca, diyabetiklerde kan şekerinin kontrol altına alınması Lp(a) düzeylerinin ve bununla ilişkili olarak da ateroskleroz riskinin azalmasına neden olmaktadır.

Tablo 2. Koroner arter hastalığında Lp (a) ve diğer lipitler.

	KAH olmayan grup (n=61)	KAH olan grup (n=54)
Total kolesterol (mmol /L)	9.9 ± 1.5	32.0 ± 32.7
LDL kolestterol (mmol/L)	8.2 ± 1.5	8.1 ± 2.2
HDL kolestterol (mmol/L)	1.18 ± 0.28	1019 ± 0.37
Trigliserid (mmol/L)	1.39 ± 0.68	1.85 ± 1.11
Kolesterol (mg/dL)	231.8 ± 48.8	251.3 ± 69.1
Lipoprotein (a) (mg/dL)	18	57

Böbrek hastalığı ve Lp(a) düzeyleri

Hem diyabeti olan hem de olmayan böbrek hastalarından yapılan çalışmalarda proteinüri ile ilişkili olarak Lp(a) düzeylerinin yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmaların sonuçları böbrek hastalığı olan kişilerde metabolik durumla birlikte proteinürinin de Lp(a) konsantrasyonlarında artışa neden olduğunu düşündürmektedir. Bunun yanısıra böbrek hastalığında Lp(a) düzeylerinin artmasının KAH riskinin artmasına katkısı olduğu da ileri sürülmektedir.

Tablo 3. Böbrek hastalığında Lp(a) düzeyleri.

Lp(a) (mg / dL)	
Diyabetik nefropati	
İdrar albumin indeksi (mg/g Cr)	(SE)
< 30	18.8 ± 3.8
30 - 300	29.8 ± 10.2
> 300	57.4 ± 8.3
KRY	94.4 ± 1.6
Nefrotik sendrom	
Glomerüller	23.0 (14.9-37.8)
Non - glomerüller	18.2 (11.8-26.5)

Renal replasman tedavisi alan kişilerde Lp(a) düzeyleri

Çeşitli şekillerde renal replasman tedavisi (hemodiyaliz, periton diyalizi, transplantasyon) gören kişilerde sağlıklı kontrollere kıyasla Lp(a) düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada da Lp(a) düzeylerinin transplantasyon sonrasında belirgin şekilde azaldığı saptanmıştır.

Lp(a) ÖLÇÜMLERİNİN RUTİN TARAMALARDA KULLANILMASI

Lp(a)'nın ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmesi nedeniyle Lp(a) ölçümlerinin rutin lipit profili incelemelerinde yer alması son derece yararlı olacaktır. Prematüre kardiyovasküler hastalığa ilişkin bireysel ve/veya ailesel öyküsü olan hastalar başta olmak üzere koroner arter hastalığı

Lp(a) risk düzeyleri

Belirli araştırmalarda elde edilen bulgulara göre hastalık gruplarında Lp(a) risk düzeyleri aşağıda özetlenmiştir. Bu çalışmalara göre 20-30 mg/dL'nin üzerindeki Lp(a) düzeyleri ateroskleotik hastalık riskini artırmaktadır.

Klinik Durum	Lp(a) (mg / dL)
Miyokart enfarktüsü	> 20 - 30
İnme	> 20
Koroner arter hastalığı	> 18 - 39
Diyabet	> 20
Diyabetik nefropati	> 20 - 30

Lp(a)'nın trombojenik rolü

Yapılan çalışmalar, apo (a)'nın plazminojenle belirgin olarak benzeştiğini ortaya koymuştur. Plazminojen, trombolitik bir enzim olan plazminin zimojen şeklidir. Plazminojen reseptörleri çok yaygın olarak kan hücreleri ve endotel hücrelerde bulunmaktadır. Bu reseptörler, plazminojenik aktivasyonunu hızlandırarak trombolizisi uyarır ve plazmin inhibisyonunu önler. In vitro ve ex vivo çalışmalar, Lp(a)'nın fibrinojene bağlanarak plazminojenin plazmine dönüştürülmesi sırasında doku plazminojen aktivatörleri (t - PA) ile yarışabileceğini göstermiştir. Ayrıca, Lp(a) endotel hücreleri, trombositler ve makrofajlar üzerinde yer alan yüksek afiniteli plazminojen reseptörlerine bağlanmada da plazminojenle yarışabilmektedir. Artmış Lp(a) konsantrasyonunun, plazmin oluşumunu azaltmak yoluyla fibrinolizisi inhibe edebileceği de ileri sürülmektedir. Sonuç olarak, Lp(a) plazminojenle hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanmakta yarışarak, plazminojenin aktivasyonunu inhibe ederek ve fibrindeki bağlanma bölgeleri için yarışarak plazmin oluşumunu azaltabilir.

Lp(a) DÜZEYLERİ YÜKSEK OLAN HASTALARA NASIL YAKLAŞMALI

Çeşitli risk faktörlerinin yanısıra Lp(a) düzeyleri de yüksek olan kişilerde Lp(a) düzeylerinin düşürülmeye çalışılması mantıklı bir yaklaşım olarak görülmektedir. Ancak standart lipit düşürücü tedaviler Lp(a) düzeylerini etkilememektedir. Yalnızca, niyasin ve neomisin tedavisinin tek başına veya birlikte Lp(a) düzeylerini düşürdüğü bildirilmiştir. Lp(a) düzeylerini en az % 50 azaltan etkili yol LDL veya Lp(a) aferez yöntemleridir.

Bu yöntemler son derece pahalı olduğundan çok seyrek uygulanabilmektedir. Lp(a) düzeyleri yüksek olan kişilerde şu anda uygulanabilecek tek yaklaşım diğer risk faktörlerinin kontrol altında tutulmasıdır. Örneğin, total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserit düzeylerini azaltmak ve HDL-kolesterol düzeylerini yükseltmek, aşırı kilo, sigara, hipertansiyon ve diyabet gibi risk faktörlerini kontrol altına almak gibi.

KAYNAKLAR

1. Uterman G. *The mysteries of lipoprotein (a)*. *Science*, 249: 904, 1989.
2. Scanu A.M., Scandiani L.: *Lipoprotein (a) : Structure, biology and clinical relevance*. *Adv. Intern. Med*, 36: 249, 1991.
3. Mbeuwu A.D., Durrington P.N. *Lipoprotein (a): Structure, properties and atherogenesis*. *Atherosclerosis*, 85: 1, 1990.
4. Rboads G.G, Dablen G., Berg K, Morton N.E., Dannenberg A.L. *Lp(a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction*. *JAMA*, 256: 2540, 1986.
5. Scanu A.M. *Lipoprotein (a): A genetic risk factor for premature coronary heart disease*, *JAMA*, 267: 3326, 1992.
6. Miles L.A, Fless M., Levin E.G. Scanu A.M., Plow E.F. *A potential basis for thrombotic risks associated with lipoprotein (a)*. *Nature*, 339: 301, 1989.
7. Hajjar K.A., Gavish D, Breslow J.L., Nachman R.L. *Lipoprotein (a) modulation, endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis*. *Nature*, 339: 303, 1989.
8. Smith E.B., Crosbie L. *Does lipoprotein (a) {Lp(a)} compete with plasminogen in human atherosclerotic lesions and thrombi?* *Atherosclerosis*. 89: 127, 1991.
9. Lascenzo J., Weinfeld M., Fiess G.M., Scanu A.M. *Lipoprotein (a), fibrin binding, and plasminogen activation*. *Atherosclerosis*, 10: 240, 1990.
10. Levine D.M. *Lipoprotein (a) - A genetically determined risk factor for atherosclerotic disease*. *Incstar Corporation*, 1994.



BİRÜNİ

LABORATUVARI

20. Hizmet yılımız

MECİDİYEKÖY

Büyükdere Caddesi,
Gökfiliz İşhanı, Kat: 3
34387 Mecidiyeköy - İstanbul
Tel.: (0212) 217 41 41
Faks: (0212) 217 41 10

NIŞANTAŞI

Valikonağı Caddesi,
Çam Apt. No: 161 D: 10
34363 Nişantaşı - İstanbul
Tel.: (0212) 233 22 95
Faks: (0212) 233 38 42

BAKIRKÖY

İncirli Caddesi, Santral Çıkmazı,
Toprak Blokları A Blok 1-2
34147 Bakırköy - İstanbul
Tel.: (0212) 570 88 60
Faks: (0212) 570 93 00

KADIKÖY

Kalamış Fener Caddesi, Topel Cengiz Sok.
Humbaracı Apt. No:1/3 Kat:1
34726 Kızıltoprak - Kadıköy - İstanbul
Tel.: (0216) 414 63 55
Faks: (0216) 337 55 71

ETİLER

Tepecik Yolu, Tepe Apt. No: 3 D: 2
34337 Etiler - İstanbul
Tel.: (0212) 352 02 95
Faks: (0212) 352 02 98

ULUS

Etiler Adnan Saygun Cad. Uydu Sok.
Gündeş Apt. No: 2/B
34340 Ulus - İstanbul
Tel.: (0212) 287 43 00
Faks: (0212) 287 33 83