

**DERLEME****REVIEW****LİPOPROTEİN (a) ARTERİOSKLEROZ HASTALIĞININ TEK NEDENİ MİDİR?****J. David Spence, MD, FRCP, FAHA****Stroke: vol 37, sayı 6, Haziran 2006 .****Kısaltarak çeviren: Prof . Dr . Okay Sarıbaş**

Stroke'un bu sayısında Arteriosklerozis risk komitesinin çalışmasında: lipoprotein (a) nın inme için belirgin bir risk oluşturduğu yazılmaktadır(1). Bu önemli bir bulgudur çünkü çalışma prospektif ve geniş bir toplulukta yapılmıştır. 1987 den 1989 a kadar 14000 hasta 13.5 yılda takip edilmiş, 496 iskemik inme hastası tetkik edilmiştir. Lipoprotein (a), yaş, ırk, sigara durumu, sistolik hipertansiyon, antihipertansif medikasyon, postmenopozal hormon tedavisi, diabetes, LDL kolesterol, HDL kolesterol, fibrinojen ve von Willebrand faktörden sonra tesbit edilen bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir.

Lipoprotein (a) kardiovasküler olaylarla ve arteriosklerozla ilişkisi nasıl gelişmektedir(2). Meta analizlerde ve prospektif çalışmalarda myokardial infarktlarda, lipoprotein (a) nın rolü olduğu açıklıkla belirlenmesine rağmen bir çok çalışmada, lipoprotein (a) nın, arterioskleroza ve intima media kalınlığına etkisi doğrulanmamıştır (belki renal yetmezlik hali dışında) (3,4,5). Ross ve ark(6). lipoprotein (a)nın intima media kalınlığına ve plağa etkisinin olmadığını göstermiş olmakla beraber, karotis stenozlarıyla ilişkili bulunduğunu kabul etmişlerdir.

Daha önce gösterdiğimiz gibi karotid plak alanı, prognoz için, karotis dopplerinin gösterdiği hız değerinden daha kıymetlidir(7,8). Daha önce yapılan çalışmada verilerin incelenmesinde multipl regresyon analizlerinde; yaş, sex, sistolik kan basıncı, yılda içilen sigara sayısı, Lp(a) ' nın esas olarak plak alanıyla (p=0.59) ilişkili olmayıp esas olarak karotis stenozuyla ilgili olduğu gösterilmiştir (P= 0.049). Bu nasıl olmaktadır, çünkü kompütörize tomografiyle koroner kalsifikasyonu, ultrason ve anjiografiyle gösterilen arteriosklerozdan fenotip, biyolojik ve genetik olarak farklıdır(9,10).

Karotiste kompensatuar genişleme(11,12) plak progresyonundan değil plak rüptüründen ileri gelmektedir. Plak alanı, o zaman diliminde, hayat boyunca gelişen arterioskleroz risk faktörünü gösterir, halbuki stenoz, plak rüptürünü, tromboz ve fibrinolizisi(9) etkileyen inflamasyon sitokinlerini, matriks metaloproteinazları ve olası

infeksiyonlarından etkilemektedir.

Lipoprotein (a) tromboz ve trombolizis ile ilişkilidir. İki çalışma lipoprotein (a) nın arteriosklerozdaki etkinliğinin mekanizmalarını anlamamıza yardım etmiştir.

Koschinsky(13) Lipoprotein (a) 'nın bu etkilerin mekanizmalarını açıklığa kavuşturmuştur.

Lp(a) lipoprotein karşıt çalışmalarının içindedir. Düşük dansiteli küçük lipoproteinler , apolipoprotein (a) apo (a) ile bağlantı yaparlar. Apo (a): plazminojen fibrinolitik proenziminin çok tekrarlı krinkle domain şeklidir. Apo(a) nın değişik sayıdaki krinkle sonucu Lp(a) nın heterojen izoform büyüklükteki hali meydana gelir. Lp(a) nın ve izoform büyüklükteki apo(a) nın plazmada artması , çalışmaların hernekadar sıkı bir beraberlik göstermemesine karşılık, kroner hastalıklarında risk faktörü olarak belirlenmiştir. Lp(a) dan, düşük dansiteli lipoprotein ve plazminojenin, invivo olarak gösterilememesine rağmen arterioskleroz ve tromboz ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Belirgin olan invitro çalışmalarda ve hayvan deneylerinde Lp(a) kan yüksek düzeylerde bulunduğu athrotrombotik ve yalnız trombotik olaylarda risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır.

Lp(a) Berglund ve Ramakrishnan(14) a göre populasyonda değişik düzeylerde bulunur (ARIC 'a göre inmenin siyah ırkda daha yüksek oranda görülmesi). Lp(a) değişik büyüklükte olması , apo(a) ve küçük çapta olan Lp(a)daki gibi varyasyonlar, Lp(a) nun oksidasyonu ve makrofajlar(14) tarafından alınmış olmasıyla ilgilidir. Okside fosfolipidlerin LP(a) ya bağlanarak, plak rüptürüne neden olan proinflamatuvar makrofajların oluşumuna ve fuam hücrelerin gelişmesine neden olur.

Naruzevicz (15,16)renal yetmezliği olan hastalarda antioksidan vitamin tedavisiyle Lp(a) ile beraber fibrinojenin total homosisteineminin azaldığını ve yine aynı grup antioksidan vitaminlerle (17,18), probucol (16) ile Lp(a) nın oksidasyonunun azaldığını göstermişlerdir.

Lp(a) düzeyi başka ilaçlarla da düşürebilmektedir. Statinlerin pek bir Lp düşürülmesinde etkili

görülmemiştir fibratların etkisi hafiftir, niacinin etkisi orta derecededir. Yüzde kızarma ve hepatotoksik(19) etkiden kaçınmak için yavaş salınımlı niacin(20) preparatlarının sağlık verdiği görülmektedir. Son zamanlarda ümit veren preparatlardan biri Meinerts tarafından bulunan Lp(a) düşürücü alkol ekstrakte edilmiş soya proteinidir(21) ; ekstrakte edilmemiş soy proteine göre %60 daha etkili bulunmuştur. Klinik deneylerle Lp ( a) düşürmek için daha fazla çalışma gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Ohira T, Schreiner PJ, Morriset JD, Chambless LE, Rosamond WD, Folsom AR. Lipoprotein(a) and incident ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in communities (ARIC) Study. *Stroke*. 2006;37:1407-1412
2. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation*. 2000;102:1082-1085.
3. Grebe MT, Schoene E, Schaefer CA, Boedeker RH, Kemkes-Matthes B, Voss R, Tillmanns HH. Elevated lipoprotein(a) does not promote early atherosclerotic changes of the carotid arteries in young, healthy adults. *Atherosclerosis*. 2006. In press.
4. Brzosko S, Lebkowska U, Malyszko J, Hryszko T, Krauze-Brzosko K, Mysliwiec M. Intima-media thickness of common carotid arteries is associated with traditional risk factors and presence of ischaemic heart disease in hemodialysis patients. *Physiol Res*. 2005;54:497-504.
5. Okhuma T, Minagawa T, Takada N, Ohno M, Oda H, Ohasi H. C-reactive protein, lipoprotein(a), homocysteine, and male sex contribute to carotid atherosclerosis in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:355-361.
6. Rossl A, Baldo-Enzi G, Ganzaroli C, Coscetti G, Calabro A, Baiocchi MR, Maiolino G, Pessina AC, Rossi GP. Relationship of early carotid artery disease with lipoprotein B, and fibrinogen in asymptomatic essential hypertensive patients and normotensive subjects. *J Investig Med*. 2001;49:505-513.
7. Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M, Hackam DG, Galil R, Lohmann T. Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *Stroke*. 2002;33:2916-2922.
8. Iemolo F, Martiniuk A, Steinman DA, Spence JD. Sex differences in carotid plaque and stenosis. *Stroke*. 2004;35:477-481.
9. Spence JD, Hegele RA. Noninvasive phenotypes of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:e188-e189.
10. Spence JD, Hegele RA. Noninvasive phenotypes of atherosclerosis. Similar Windows but different views. *Stroke*. 2004;35:649-653.
11. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987;316:1371-1375.
12. Clarkson TB, Prichard RW, Morgan TM, Petrick GS, Klein KP. Remodelling of coronary arteries in human and nonhuman primates. *JAMA*. 1994;271:289-294.
13. Koschinsky ML. Lipoprotein(a) and atherosclerosis: new perspectives on the mechanism of action of an enigmatic lipoprotein. *Curr Atheroscler Rep*. 2005;7:389-395.
14. Berglund L, Ramakrishnan R. Lipoprotein(a): an elusive cardiovascular risk factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:2219-2226.
15. Longenecker JC, Klang MJ, Marcovina SM, Liu YM, Jaar BG, Powe NR, Fink NE, Levey AS, Coresh J. High lipoprotein(a) levels and small apolipoprotein(a) size prospectively predict cardiovascular events in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:1794-1802.
16. Naruszewicz M, Klinke M, Dziewanowski K, Staniewicz A, Bukowska H. Homocysteine, fibrinogen, and lipoprotein(a) levels are simultaneously reduced in patients with chronic renal failure treated with folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin. *Metabolism*. 2001;50:131-134.
17. Naruszewicz M, Selinger E, Davignon J. Oxidative modification of lipoprotein(a) and the effect of beta-carotene. *Metabolism*. 1992;41:1215-1224.
18. Naruszewicz M, Selinger E, Dufour R, Davignon J. Probucol protects lipoprotein(a) against oxidative modification. *Metabolism*. 1992;41:1225-1228.
19. McCormack PL, Keating GM. Prolonged-release nicotinic acid: a review of its use in the treatment of dyslipidemia. *Drugs*. 2005;65:2719-2740.
20. Stern RH, Freeman D, Spence JD. Differences in metabolism of time-release and unmodified nicotinic acid: explanation of the differences in hypolipidemic action? *Metabolism*. 1992;41:879-881.
21. Meinertz H, Nilausen K, Hilden J. Alcohol-extracted, but not intact, dietary soy protein lowers lipoprotein(a) markedly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:312-316.