

Anjiyografik Olarak Koroner Arter Hastalığı Tanısı Almış Hastalarda LP(a) ve Lipid Peroksidlerinin Düzeyi ve Bunlar Arasındaki Korelasyon

Yard. Doç. Dr. Önder KIRIMLI, Prof. Dr. Sema GÜNERİ, Dr. Hülya ÖZTÜRE, Dr. Ozan KINAY, Dr. Cem NAZLI, Prof. Dr. Banu ÖNVURAL

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ve Biyokimya Anabilim Dalları, İzmir

ÖZET

Bu çalışmada, anjiyografik olarak koroner arter hastalığı (KAH) tanısı almış hastalarda lipoprotein (a) [Lp (a)] ve lipid peroksidlerinin bir göstergesi olan malon dialdehid (MDA) düzeyleri ölçülerek aralarında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı. Koroner anjiyografisi yapılan toplam 86 hasta (55 Erkek, 31 Kadın, ortalama yaş 57 ± 10) çalışmaya alındı. 62 Hastada KAH saptanırken (KAH +) 24'ünde koroner damarlar normal (KAH-) olarak bulundu. KAH (+) ve KAH (-) gruplarında total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında fark saptanmadı. KAH (+) grupta Lp(a) ve MDA düzeyleri KAH (-) gruba oranla anlamlı derecede yüksek bulundu (37.9 ± 29.5 'e karşılık 22.3 ± 21.3 mg/dl, $p=0.008$ ve 1.58 ± 0.47 'e karşılık 1.26 ± 0.38 mmol/ml, $p=0.002$, sırasıyla). Ancak KAH (+) hastalarda Lp (a) ve MDA düzeyleri arasında iyi bir korelasyon saptanmadı ($r=0.219$, $p=0.09$). Diabetes mellitus saptanan 21 hastada ise total kolesterol değerleri ve MDA düzeyleri diabetik olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu (233 ± 47 'ye karşılık 205 ± 55 mg/dl, $p=0.03$ ve 1.85 ± 0.51 'e karşılık 1.37 ± 0.37 mmol/ml, $p=0.006$, sırasıyla). Lp(a) düzeyleri diabetik grupta non-diabetik gruba oranla yüksek olmakla birlikte aradaki fark anlamlı bulunmadı. Diabetik hastalarda Lp(a) ve MDA düzeyleri arasında da korelasyon bulunmadı ($r=0.08$, $p=0.34$). KAH (+) diabetik hastalarda ise KAH (-) diabetik hastalara oranla Lp(a) düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu (47.9 ± 32.4 'e karşılık 16 ± 3.1 mg/dl, $p=0.0009$). Ancak MDA düzeyleri diabetik olanlarda KAH olması ile birlikte anlamlı artış göstermedi. Ayrıca Lp(a) ve MDA arasında ilişki saptanmadı ($r=0.02$, $p=0.29$). Sonuç olarak, KAH (+) grupta Lp(a) ve MDA düzeyleri KAH (-) gruba oranla anlamlı derecede yüksek bulundu. Diabetik olup da KAH saptananlarda, diabetik ancak KAH olmayanlara göre Lp(a)'nın aterosjenik özelliği MDA'ya oranla daha önemli olarak değerlendirildi.

Anal.tar kelimeler: Koroner arter hastalığı, lipoprotein (a), lipid peroksidleri

Lipoprotein (a) [Lp(a)] yapısal olarak LDL'ye benzeyen, ancak, LDL'den farklı olarak apolipoprotein B-100'e disülfid bağ ile bağlanmış apolipoprotein (a) içeren bir lipoproteindir (1). 1963 yılında Berg(2) tarafından tanımlandıktan sonra çeşitli çalışmalarla koroner arter hastalığı (KAH) ile Lp(a)'nın ilişkisi araştırılmış ve bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (3-10). Apo(a) serum konsantrasyonu genetik kontrol altında olup, apo(a) yüksekliğinde tromboz eğilimi ve erken miyokard infarktüsü riski belirgin olarak yüksek bulunmuştur (10-14). Lp(a) konsantrasyonlarının yaş, cins ve diyetten etkilenmediği gösterilmiştir (15-16).

Çeşitli çalışmalar ile kanda lipid peroksidleri konsantrasyon artışı ile ateroskleroz arasında ilişki bulunduğu ileri sürülmüştür (17-19). Ayrıca, lipid peroksidlerinin kanda yükselmesi ile damar duvarındaki endotel hücrelerinin fonksiyonlarının bozulduğu ve infarktüs için bir risk faktörü oluşturduğu bildirilmiştir (20). Okside Lp(a)'nın köpük hücre oluşumunu hızlandırdığı bildirilmesine karşın bugüne kadar KAH etyolojisinde rol oynadığı bildirilen bu iki risk faktörünün kan düzeyleri arasında ilişki olup olmadığı değerlendirilmemiştir. Bu çalışmada, anjiyografik olarak KAH tanısı almış hastalar ile KAH saptanmayanların Lp(a) ve lipid peroksidlerinin bir göstergesi olan malondialdehid (MDA) düzeyleri karşılaştırıldı ve Lp(a) ile MDA düzeyleri arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi.

MATERYEL ve METOD

Göğüs ağrısı ve/veya non-invaziv tetkikler ile koroner iskemi bulguları saptanarak koroner anjiyografisi yapılan 86 kişi (55 erkek, 31 kadın, ortalama yaş 57 ± 10 yıl) çalışma grubunu oluşturdu. Koroner anjiyografi Judkins tekniği ile femoral arter yoluyla yapıldı ve antero-posterior, sağ ve

Geliş Tarihi: 5 Haziran, revizyon 3 Kasım 1998
Yazışma adresi: Dr. Önder Kırımlı 211 Sok. No: 32 Daire: 12 Küçükçyaly 35280 İzmir Tel.: (0 232) 243 39 97
29 Eylül-3 Ekim 1997 XIII. Ulusal Kardiyoloji Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

sol oblik, kaudal ve kranial çeşitli açılardan en az bir koroner arterde çap olarak % 50 veya üzeri darlık KAH olarak değerlendirildi. İki ayrı kardiyolog tarafından değerlendirilen anjiyogramlara göre KAH saptanan 62 hastanın 44'ü erkek 18'i kadın ve yaş ortalaması 59±9 yıl idi. KAH saptanmayan 24 olgunun 11'i erkek, 13'ü kadın ve yaş ortalaması 52 ± 12 yıl idi. 86 Hastanın 21'inde insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus mevcut olup bunların 17'sinde KAH mevcut idi. Hastalardan hiçbiri antilipemik ajan kullanmıyordu. 31 kadın hastanın 25'i postmenopozal olup hiçbiri hormon replasman tedavisi almıyordu. Tüm hastalardan biyokimyasal incelemeler için 12 saatlik açlık periyodunu takiben kan örnekleri alındı. Tüm hastalarda açlık kan şekeri, kan üre azotu (BUN), kreatinin, total protein, albumin, globulin, serum glutamik oksalasetik transaminaz (SGOT), serum aspartat transaminaz (SGPT), total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, Lp(a) ve MDA kan düzeyleri ölçüldü. Lp(a) düzeyi -70 C derecede dondurularak saklanan serum örneklerinden ELISA yöntemiyle (plasma h-lipoprotein [a] ELISA, Böehringer-Mannheim) ölçüldü. Plazma MDA düzeyleri ise TBARS (tiyobarbitürik asit ile reaksiyona giren maddeler) yöntemiyle spektrofotometrik olarak ölçüldü.

İstatistiksel analizler: İstatistiksel analizler için student-t ve ki-kare testleri kullanıldı ve p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

KAH (+) grupta diğer gruba oranla yaş ve erkek cins yönünden anlamlı fark tespit edilmesine karşın, diabetes mellitus, hipertansiyon, sigara kullanımı, ailede KAH öyküsü gibi diğer koroner arter risk faktörleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1).

Tablo 1. KAH (+) ve KAH (-) grupların koroner risk faktörlerinin karşılaştırılması.

	KAH (+) n=62	KAH (-) n=24	p değeri
Yaş (yıl)	59 ± 9	52 ± 12	p<0.05
Erkek (%)	44 (% 70)	11 (% 45)	p = 0.009
Hipertansiyon (%)	34 (% 55)	11 (% 45)	Anlamlı değil
Diabetes mellitus (%)	17 (% 27)	4 (% 156)	Anlamlı değil
Sigara kullanımı (%)	28 (% 45)	7 (% 29)	Anlamlı değil
Aile KAH öyküsü (%)	13 (% 21)	6 (% 25)	Anlamlı değil

Biyokimyasal incelemeler ile tüm hastaların böbrek ve karaciğer fonksiyonları normal olarak değerlendirildi. Her iki grubun total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri benzer olmakla birlikte KAH (+) grupta LP (a) ve MDA düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 2).

Ancak Lp (a) ve DMA düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı (r = 0.219, p = 0.09).

Tablo 2. KAH (+) ve KAH (-) grupların total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, LP (a) ve MDA düzeylerinin karşılaştırılması.

	KAH (+) n=62	KAH (-) n=24	p değeri
Total kolesterol (mg/dl)	208 ± 157	220 ± 46	Anlamlı değil
HDL kolesterol (mg/dl)	40 ± 14	45 ± 9	Anlamlı değil
LDL kolesterol (mg/dl)	127 ± 51	138 ± 49	Anlamlı değil
Trigliserid (mg/dl)	174 ± 86	194 ± 177	Anlamlı değil
Lp (a) (mg/dl)	37.9 ± 29.5	22.3 ± 21.3	p = 0.008
MDA (mmol/ml)	1.58 ± 0.47	1.26 ± 0.38	p = 0.002

Diabetes mellitus saptanan 21 hastanın total kolesterol ve MDA düzeyleri diabetik olmayanlara oranla anlamlı derecede yüksek bulunurken HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid ve LP (a) düzeyleri arasında fark saptanmadı (Tablo 3). Diabetik hastalarda Lp (a) ve MDA düzeyleri arasında da korelasyon saptanmadı (r = 0.08, p = 0.34).

KAH (+) diabetik hasta grubu, KAH (-) diabetik hasta grubu ile karşılaştırıldığında ise sadece Lp (a) düzeyinin KAH (+) grupta anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 4). KAH (+) diabetiklerde de Lp (a) ile MDA düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı (r = 0.02, p = 0.29).

Tablo 3. Diabetik ve non-diabetik grupların total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, Lp (a) ve MDA düzeylerinin karşılaştırılması.

	DM (+) n=21	DM (-) n=65	p değeri
Total kolesterol (mg/dl)	233 ± 47	205 ± 55	p = 0.03
HDL kolesterol (mg/dl)	42 ± 14	41 ± 13	Anlamlı değil
LDL kolesterol (mg/dl)	140 ± 51	127 ± 50	Anlamlı değil
Trigliserid (mg/dl)	212 ± 93	169 ± 124	Anlamlı değil
Lp (a) (mg/dl)	41 ± 31	30 ± 26	Anlamlı değil
MDA (mmol/ml)	1.84 ± 0.51	1.37 ± 0.37	p = 0.006

TARTIŞMA

KAH gelişimi yönünden bugün için kabul edilen risk faktörlerinin dışında kalmasına karşın etiyolojide rol oynadığı düşünülen çeşitli faktörler mevcuttur. Lp(a), 1963 yılında Berg⁽²⁾ tarafından tanımlandıktan sonra çeşitli çalışmalarda KAH ile ilişkisi araştırıldı.

Tablo 4. KAH (+) diabetik ve KAH (-) diabetik grupların total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, Lp (a) ve MDA düzeylerinin karşılaştırılması.

	KAH (+) DM (+) n=17	KAH (-) DM (+) n=4	p değeri
Total kolesterol (mg/dl)	227 ± 48	258 ± 38	Anlamli değil
HDL kolesterol (mg/dl)	42 ± 15	47 ± 8	Anlamli değil
LDL kolesterol (mg/dl)	133 ± 52	171 ± 33	Anlamli değil
Trigliserid (mg/dl)	215 ± 102	201 ± 49	Anlamli değil
Lp (a) (mg/dl)	47 ± 32	16 ± 3	p = 0.0009
MDA (mmol/ml)	1.8 ± 0.47	1.75 ± 0.75	Anlamli değil

rilmiş ve bağımsız bir risk faktörü olduğu ifade edilmiştir (3-10). Apo(a) serum düzeylerinin genetik olarak belirlendiği ve apo(a) yüksekliğinde tromboz eğilimi ve erken miyokard infarktüsü riskinin oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir (10-14). Lp(a)'nın aterosklerotik plaklarda biriktiği ve köpük hücre prekürsörleri tarafından tutulduğu gösterilmiştir (21-23). Plazminojen ile olan yapısal benzerliği nedeniyle endotel hücrelerin plazminojenin plazmin reseptörlerine bağlanmasını bozarak tromboza zemin hazırlar (24-27).

Labeur ve ark. (18) Lp(a) düzeyleri ile koroner stenoz arasında kuvvetli bir ilişki bulunduğunu, Cushing ve ark. (28) ise koroner arter bypass cerrahisi sonrası restenoz oranı ile Lp(a) düzeyleri arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir. İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellituslu hastalarda Lp(a) düzeylerinin kontrol grubuna oranla düşük, benzer ve yüksek olduğu gibi çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (29-31). Diabetik hastalarda Lp(a) yüksekliği ile KAH arasında ilişki olup olmadığı konusunda da çelişkili sonuçlar yayınlanmıştır. Haffner ve ark. (32) KAH sonucu ölen insüline bağımlı olmayan diabetiklerde Lp(a) düzeylerinin kontrol grubuna göre farklı olmadığını bildirmelerine karşın Velho ve ark. (33) miyokard infarktüsü geçiren diabetiklerde Lp(a) düzeylerinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ritter ve ark. (34) ise insüline bağımlı diabetikler ile bağımlı olmayanların Lp(a) düzeylerinin benzer olduğunu saptamışlar ve diabetiklerde KAH ile artmış Lp(a) düzeylerinin ilişkili olmadığını bildirmişlerdir. Kanda lipid peroksidleri artışı ile ateroskleroz gelişimi arasında da ilişki bulunduğu bildirilmiştir (17-19). Lipid peroksidasyonu oldukça kompleks bir olaydır. Ansature lipidler moleküler oksijen ile reaksiyona girerek lipid

peroksidlerini oluştururlar. Lipid peroksidleri gerek enzimatik gerek non-enzimatik işlemler sonucu volatil hidrokarbonlar, MDA, MDA prekürsörleri ve karbon monoksit gibi sekonder ürünler oluştururlar (35). Lipid peroksidleri endotelde prostasiklin oluşumunu engelleyerek trombosit agregasyonunu artırabilirler (20). Lipid peroksidlerinin antitrombin III aktivitesini azaltarak pıhtılaşma sürecini hızlandırdığı bildirilmiştir (36). Bunun yanı sıra, LDL başta olmak üzere lipoproteinlerin oksidatif modifikasyonuna yol açar ve köpük hücre oluşumunda rol oynarlar. Okside HDL düz kas hücreleri için kemotaktiktir ve onların intimaya göç etmesine neden olur. Ayrıca makrofaj köpük hücrelerinin subentotelial bölgeden migrasyonunu engelleyerek bu belgede birikimine ve ateroma gelişimine yol açarlar (37-38). Okside LDL ayrıca trombosit agregasyonunu hızlandırır (39). Okside Lp(a), nativ Lp(a)'ya göre plazminojen reseptörlerine bağlanmak için plazminojen ile daha etkin bir biçimde yarışır. Diğer taraftan MDA veya başka oksidan ajanlarla modifiye olmuş Lp(a) scavenger reseptörler üzerinden makrofajlar içine daha kolay alınıp köpük hücre oluşumunu hızlandırır (6,40). Ateroskleroz gelişiminde hem Lp(a)'nın hem de lipid peroksidlerinin önemli rolünün saptanmasına karşın aynı hasta popülasyonunda bu iki risk faktörünün aralarında ilişki olup olmadığı değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda KAH (+) hastalarda Lp (a) ve MDA düzeylerinin KAH (-) hastalara oranla anlamlı derecede yüksek bulunması KAH etyolojisinde bu iki risk faktörünün rolü olduğunu desteklemektedir. KAH grubunda yaşın daha yüksek olması ve erkek cinsiyetin daha sık olmasına karşın Lp (a) düzeylerinin yaş ve cinsiyetten etkilenmediği gösterilmiştir (15-16). Yaş ile, serbest radikal miktarı artarak lipid peroksidlerinin artabileceği düşünülmekle birlikte bugün için bu konu açıklığa kavuşmamıştır. Cinsiyet ile lipid peroksidlerinin değiştiğine ait bulgu yoktur. Çalışmamızda KAH (+) hastalarda Lp (a) ve MDA düzeyleri yüksek bulunmakla birlikte aralarında korelasyon saptanmadı. Daha önce yaptığımız bir çalışmada KAH (+) hastalarda ve KAH (+) diabetiklerde MDA düzeylerinin yükseldiği ve bu yükselmenin diabetiklerde daha belirgin olduğu gösterilmiştir (41). Bu çalışmada ise, diabetik hastalarda MDA düzeyleri diabetik olmayanlara oranla anlamlı derecede yüksek bulunurken KAH (+) ve KAH (-) diabetik hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu durum, MDA yüksekliğinde diabetin KAH'dan

daha önemli olmasına ve KAH (-) diabetik hasta sayısının az olmasına bağlandı. KAH (+) diabetik hastalarda KAH (-) diabetiklere oranla Lp (a) düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmakla birlikte KAH (-) diabetik hasta sayısının düşük olması nedeniyle bu konuda daha geniş hasta serileri ile değerlendirme yapılması gerektiği kanısına varıldı.

Sonuç olarak, KAH (+) hastalarda Lp (a) ve MDA düzeylerinin yüksek olduğu, ancak bu iki parametre arasında anlamlı korelasyon olmadığı tespit edildi ve diabetik ve KAH (+) hastalarda Lp (a)'nın aterosjenik özelliği MDA'dan daha önemli olarak değerlendirildi.

KAYNAKLAR

1. Gaubatz J, Heideman C, Gotto A, Morisett J, Dahlen G: Human plasma lipoprotein (a). Structural properties. *J Biol Chem* 1983; 258: 4582-4589
2. Berg K: A new serum type system in man, the Lp system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963; 59: 369-382
3. Dahlen G, Ericson C, Furberg C, Lundvist L, Svard-sudal K: Angina of effort and an extra prebeta lipoprotein fraction. *Acta Medica Scand* 1972; 531: 11-15
4. Dahlen G, Berg K, Gilnas T, Ericson C: Lp(a) lipoprotein/pre-beta 1-lipoprotein in Swedish middle-aged males and in patients with coronary heart disease. *Clin Genet* 1975; 7: 334-341
5. Rhoads GG, Dahlen G, Berg K, Morton NE, Dan-nenberg AL: Lp(a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. *JAMA* 1986; 256: 2540-2544
6. Mbewu AD, Durrington PN: Lipoprotein (a): structure, properties and possible involvement in thrombogenesis and atherogenesis. *Atherosclerosis* 1990; 85: 1-14
7. Rosengren A, Wilhelmsen L, Erikson E, Risberg B, Wedel H: Lipoprotein (a) and coronary heart disease: a prospective case control study in general population sample of middle aged man. *Br Med J* 1990; 301: 1248-1249
8. Labeur C, De Backer G, Vincke J, et al: Plasma lipoprotein (a) values and severity of coronary artery disease in a large population undergoing coronary angiography. *Clin Chem* 1992; 38: 2261-2266
9. Jungner I, Mendis S, Bjellerup P: Lipoprotein (a): Levels in a Swedish population in relation to other lipid parameters and in comparison with a male Sri Lankan population. *Clinical Biochemistry* 1995; 28: 427-434
10. Genest J, Jenner JJ, Mc Nanara JR, et al: Prevalance of lipoprotein (a) [Lp(a)] excess in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1039-1045
11. Durrington PN, Ishola M, Hunt L, Arrol S, Bhatnagar D: Apolipoproteins (a), A1 and B and parental history in men with early onset ischaemic heart disease. *Lancet* 1988; 1: 1070-1074
12. Boerwinkle E, Menzel HJ, Kraft HG, Uterman G: Genetics of the quantitative Lp(a) lipoprotein trait III. Contribution of Lp(a) glycoprotein phenotypes to normal lipid variation. *Hum Genet* 1989; 82: 73-78
13. Uterman G, Kraft HG, Menzel HJ, Hopferveiser T, Seitz C: Genetics of the quantitative Lp(a) trait. *Hum Genet* 1989; 78: 41-50
14. Wiklund O, Angelin B, Olofsson SO, et al: Apolipoprotein (a) and ischaemic heart disease in familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1990; 335: 1360-1363
15. Shriewer H, Assman G, Sandkamp M, Schulte H: The relationship of lipoprotein (a) [lp(a)] to risk factors for coronary heart disease. *J Clin Chem Clin Biochem* 1984; 22: 591-596
16. Guyton JR, Dahlen GH, Patsch W, Kautz JA, Gotto Jr AM: Relationship of plasma lipoprotein Lp(a) levels to race and to apolipoprotein B. *Arteriosclerosis* 1985; 5: 265-272
17. Harland WA, Gilbert JD, Steel G, Brooks CJW: Lipids of human atheroma. Part 5. The occurrence of a new group of polar sterol esters in various stages of human atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1971; 13: 239-246
18. Yagi K: Increased lipid peroxides initiate atherogenesis. *Bioassays* 1984; 1: 58-60
19. Plachta H, Bartnikowska E, Obara A: Lipid peroxides in blood from patients with atherosclerosis of coronary and peripheral arteries. *Clinica Chimica Acta* 1992; 211: 101-112
20. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Domangala B, Dworski R, Basista M: Dietary supplementation with vitamin E in hyperlipoproteinaemias: effect on plasma lipid peroxides, antioxidant activity, prostacyclin generation and platelet aggregability. *Tromb Haemost* 1985; 54: 425-430
21. Smith EB, Cochran S: Factors influencing the accumulation in fibrous plaques of lipid derived from low-density lipoprotein: preferential immobilisation of lipoprotein (a) Lp(a). *Atherosclerosis* 1990; 84: 173-181
22. Habeland ME, Fless GM, Scanu AM, Fogelman AM: Malon-dialdehyde modification of lipoprotein (a) produces avid uptake by human monocyte macrophages. *J Biol Chem* 1992; 267: 4143-4151
23. Bottalico LA, Keesler GA, Fless GM, Tabas I: Cholesterol loading of macrophages leads to marked enhancement of native lipoprotein (a) and apoprotein (a) internalisation and degradation. *J Biol Chem* 1993; 268: 8569-8573
24. Mc Lean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, et al: cDNA sequence of human apolipoprotein (a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987; 330: 132-137
25. Hajjar KA, Gavish D, Breslow JL, Nachman RL: Lipoprotein (a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis. *Nature* 1989; 339: 303-304
26. Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM, Scanu AM: Lipoprotein (a), fibrin binding and plasminogen activation. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 240-245

27. **Ezratty A, Simon DI, Loscalzo J:** Lipoprotein (a) binds to human platelets and attenuates plasminogen binding and activation. *Biochemistry* 1993; 32: 4628-4633
28. **Cushing GL, Gaubatz JW, Nava ML, et al:** Quantitation and localization of apolipoprotein (a) and B in coronary artery bypass vein grafts resected at re-operation. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 593-603
29. **Rainwater DW, Stern, M, van de Berg JL, Haffner S:** Effects of NIDM on lipoprotein (a) concentration and apolipoprotein (a) size. *Diabetes* 1994; 43: 942-946
30. **Csazar A, Dieplinger H, Sandholzer C, et al:** Plasma lipoprotein (a) concentration and phenotypes in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36: 47-51
31. **Jenkins A, Steele J, Junus E, Santamaria J, Best J:** Plasma apolipoprotein (a) is increased in type II (noninsulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1992; 35: 1055-1059
32. **Haffner S, Moss S, Klein B, Klein R:** Lack of association between LP(a) concentrations and coronary heart disease mortality in diabetes: the Wisconsin Epidemiologic Survey of Diabetic Retinopathy Metabolism 1992; 41: 194-197
33. **Velho G, Erlich D, Uppin E, et al:** Lipoprotein (a) in diabetic patients and normoglycemic relatives in familial NIDDM. *Diabetes Care* 1993; 16: 742-747
34. **Ritter MM, Loscar M, Richter WO, Schwandt P:** Lipoprotein (a) in diabetes mellitus. *Clinica Chimica Acta* 1993; 214: 45-54
35. **Janero DR, Burghard B:** Thiobarbituric acid-reactive malonaldehyde formation during superoxide-dependent, iron-catalyzed lipid peroxidation: influence of peroxidation conditions. *Lipids* 1989; 24: 125-131
36. **Gray E, Barrowcliffe TW:** Inhibition of antithrombin III by lipid peroxide. *Thromb Res* 1985; 37: 241-250
37. **Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL:** Beyond cholesterol: modification of low-density lipoproteins that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320: 915-924
38. **Esterbauer H, Rothender M, Waeg G, Striedl G, Jurgens G:** Biochemical, structural and functional properties of oxidized low-density lipoproteins. *Chem Res Toxicol* 1990; 3: 77-92
39. **Ardlie NG, Selley MI, Simons LA:** Platelet activation by oxidatively modified low-density lipoproteins. *Atherosclerosis* 1989; 76: 117-122
40. **Scanu AM, Lawn RM, Berg K:** Lipoprotein (a) and atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 209-218
41. **Öztüre H, Güneri S, Önvural B, Belgi A:** Lipid peroxide in coronary heart disease. 24th Meeting of the Federation of European Biochemical Society. Barcelona, Spain, Abstract book, 1996.