

Yüksek Riskli bir Örneklemimizde Lipoprotein(a): Dağılımı ve Bağlantıları Zemininde Türk Erkeklerinde İnsülinemi ile Ters İlişkisi Gözlemi

Prof. Dr. Altan ONAT, Uz. Dr. Hüseyin UYAREL, Prof. Dr. Gülay HERGENÇ,
Uz. Dr. Mehmet YAZICI, Dr. Bülent UZUNLAR, Dr. Serdar TÜRKMEN, Dr. İbrahim SARI,
Dr. Günay CAN, Prof. Dr. Vedat SANSOY

Türk Kardiyoloji Derneği, S. Ersek Kalp-Damar Cerrahisi Merkezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, Gaziantep Ü. Tıp Fakültesi,
İ. Baysal Ü. Düzce Tıp Fakültesi, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ve Kardiyoloji Enstitüsü, İstanbul

Özet

TEKHARF Çalışmasının Marmara ve İç Anadolu bölgelerinde oturan eski ve yeni kohortundan düşük riskli kişilerin az temsil edildiği 214 kişide, başka muayene ve tahliller arasında, serum lipoprotein(a) (Lp(a)) belirlendi. Çalışma amacı, halkımızda Lp(a)'nın kardiyovasküler risk faktörleri, metabolik sendrom (MS) ve koroner kalp hastalığı (KKH) ile ilişkisini incelemektir. MS tanısı ATP-III kriterlerine, KKH tanısı anamnezde angina varlığı ve 12-derivasyonlu istirahat EKG'sinin Minnesota kodlamasına dayanılarak kondu. Örneklem %48'inde MS, %23'ünde KKH mevcuttu. Serumda Lp(a) Behring nefelometresiyle ölçüldü; değerler normal dağılım sergilemediğinden analizler log-transformasyonla yapıldı.

Yaş ortalaması 59.6 ± 12 olan 98 erkek ve 116 kadında geometrik ortalama değer sırasıyla 9.6 ± 2.8 U/L ve 12.1 ± 3 mg/dL bulundu ($p < 0.001$). Konsantrasyonların yaşla anlamlı ilişkisi yoktu. Kadında 15 risk parametresinden hiçbiri ile anlamlı korelasyon bulunmadı. Erkeklerde, risk faktörlerinin çoğuyla ilişki elde edilmezken, Lp(a) yalnız LDL- ($r = 0.29$) ve total kolesterol ($r = 0.22$) ve çok ilginç olarak - ters biçimde - açlık insülini ($r = -0.36$, $p = 0.002$), bel çevresi ($r = -0.21$) ve beden kitle indeksi ($r = -0.26$) ile anlamlı korelasyonlar sergiledi. MS tanısı ile de erkeklerde ters korelasyona eğilim kaydedildi ($r = -0.17$, $p = 0.095$). Çokdeğişkenli lineer regresyonla erkek ve kadınlarda serum total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid ile Lp(a) arasında pozitif, gama GT ile Lp(a) arasında ters anlamlı ilişki kaydedildi. Lojistik regresyon analiziyle KKH olasılığı için Lp(a) araştırıldığında, yaş ve cinsiyetten bağımsız bir faktör olarak görünmedi (odds oranı 1.10 ile anlamlı çıkmadı).

Değişkenliğinin ezici bir oranda apo(a) genine bağlı olduğu bilinen Lp(a)'nın bu çalışmada, çoğu geleneksel risk faktörüyle ilişki içinde olmadığı doğrulandı. İlgi çekici olarak, erkeklerde kanda insülin düzeyi ile ters korelasyonunun erkekler veya bazı erkekler için özgü bir gen özelliğinden kaynaklandığı düşünüldü. Koroner kalp hastalığı olasılığının ne ölçüde etkilendiği konusunun, ileride daha geniş örneklem üzerinde araştırılması yararlı olur. (Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 82-90)

Anahtar kelimeler: Epidemiyoloji, koroner kalp hastalığı, lipoprotein(a), metabolik sendrom, Türk yetişkinleri

Summary

Lipoprotein(a) in a High-risk Turkish Population Sample: Distribution and Correlations, with Emphasis on Inverse Relationship to Insulinemia in Men

In a sample of the cohort residing in the Marmara and Central Anatolian regions of the Turkish Adult Risk Factor Study, lipoprotein(a), among other laboratory tests, were determined in 214 subjects comprising a small proportion with low coronary risk. The purpose of this study was to delineate its relationship to cardiovascular risk factors, metabolic syndrome (MS) and coronary heart disease (CHD) among Turkish adults. Diagnosis of MS was based on criteria of the ATP III, that of CHD on the history of angina and Minnesota coding of the

resting ECGs. MS was prevalent in 48% and CHD in 23% of the sample. Serum Lp(a) levels were measured by nephelometry; analyses were carried out after log-transformation of the skewed values.

In 98 men and 116 women having a mean age of 59.6 ± 12 years, geometric mean values in men and women were 9.6 ± 2.8 mg/dL and 12.1 ± 3 mg/dL ($p < 0.001$). Values were not correlated with age, and in women with any of the 15 risk parameters. In men, though most variables were also not correlated with Lp(a), LDL- ($r = 0.29$) and total cholesterol ($r = 0.22$) exhibited significant positive, and fasting insulin ($r = -0.36$, $p = 0.002$), waist circumference ($r = -0.22$) and body mass index ($r = -0.26$) inverse correlations. Diagnosis of MS tended to be inversely correlated with Lp(a) in men. In multiple linear regression analysis, serum levels of total and LDL cholesterol and triglycerides were significantly associated positively with Lp(a) while gamma glutamyltransferase was so inversely. Logistic regression, adjusted for sex and age, demonstrated no significant association between Lp(a) and CHD.

This study supported the observation that Lp(a), the variance of which is known to be overwhelmingly to the apo(a) isoforms, was not related to most conventional risk factors. The interesting observation of an inverse relation between Lp(a) and insulinemia in men (or some men) may be due to a genetic feature which along with the association with CHD likelihood in Turkish adults requires further investigation in the future. (*Türk Kardiyol Dern Arş* 2004; 32: 82-90)

Key words: Coronary heart disease, epidemiology, lipoprotein(a), metabolic syndrome, Turkish adults

Berg tarafından 1963'te keşfedilen Lp(a) ⁽¹⁾, apolipoprotein olarak apo B100'e disülfid bağı ile bağlanmış bir apo(a) molekülü içeren bir lipoproteindir; apo(a)'nın dışında yapısı düşük yoğunluklu lipoproteine (LDL) benzemektedir. Apo(a) plazminojene yüksek düzeyde homoloji göstermekte ⁽²⁾, ancak plazminojende birer adet bulunan "kringle" IV'ü fazla miktarda ($n=1-52$) ⁽³⁾, "kringle" V'i bir adet içermektedir; proteaz bölgesi ise fonksiyonel olarak inaktiftir. Yapısal özelliklerinden dolayı Lp(a) lipid metabolizması ile fibrinoliz arasında bir köprü oluşturan aterojen bir lipoproteindir.

Yüksek Lp(a) düzeyleri ile KKH arasındaki ilişkiyi ilk olarak Albers 1977'de bildirmiştir ⁽³⁾. Otuz mg/dL'nin üzerindeki Lp(a) düzeylerinin koroner kalp hastalığı (KKH) ⁽⁴⁾, serebrovasküler hastalık ⁽⁵⁾ ve periferik damar hastalığı ⁽⁶⁾ için risk faktörü olduğu bir çok epidemiyolojik çalışma tarafından bulunmuştur ⁽⁷⁾.

Lp(a), aterojen etkilerini doku faktör yolu inhibitörünü (TFPI) ⁽⁸⁾ plazminojeni ve plazminojen aktivatörünü (tPA) baskılayarak ⁽⁹⁾, plazminojen aktivatör inhibitör (tPAI) tip 1 ve 2 ekspresyonunu indükleyerek ⁽¹⁰⁾, monositlerde IL-6'yı indükleyerek ⁽¹¹⁾ ve pro-inflamatuar reaksiyonlarda kritik rol ⁽¹²⁾ oynayarak gerçekleştir-

diği gösterilmiştir. Hasarı tamir olayı sırasında Lp(a)-fibrin kompleksinin damar intimasına girerek aterom plağı oluşumuna katkıda bulunduğu ve "transforming" büyüme faktörü beta (TGFβ)'nin plazmin bağımlı aktivasyonunu inhibe ederek düz kas hücrelerinin proliferasyonu ⁽¹³⁾ ve Lp(a)-kalsiyum çözünmez bir kompleksini oluşturarak aterosklerotik lezyonlarda plak büyümesine yol açabileceğini ⁽¹⁴⁾ gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Tüm bu çalışmalar Lp(a)'yı bir yandan aterom plağının büyümesinden, bir yandan da plak yırtılmasından sonraki akut trombotik olaydan sorumlu tutmaktadır.

TEKHARF kohortunda 2003 yılında ilk defa ve ağırlıklı olarak yüksek koroner riske sahip 214 katılımcıda belirlenmiş olan Lp(a) düzeylerinin KKH risk faktörleri, metabolik sendrom (MS) ve KKH ile ilişkilerinin araştırılması bu yazının amacını oluşturmaktadır.

POPÜLASYON ve YÖNTEM

Lp(a) çalışması örnekleme

Ekonomik nedenlerle çalışma popülasyonunu sınırlamak gerektiğinden, Lp(a) tayini için mümkün olduğunca yüksek riskli bireyler seçilmek istendi, düşük riskli katılımcılar örnekleme daha az yer aldı. Şöyle ki, TEK HARF risk puanına ⁽¹⁵⁾ göre, yüksek

riskliler çalışma popülasyonunun %40.7'sini (48 erkek, 39 kadın), orta riskliler %28'ini (24 erkek, 36 kadın), düşük riskliler %31.3'ünü (26 erkek, 41 kadın) oluşturuyordu. Ortalama yaş TEKHARF genel kohortundan 7 yaş daha yüksekti. Metabolik sendrom (MS) ve KKH'lı fertler de bu örneklemede daha büyük oranda temsil ediliyorlardı. MS her üç erkeğin birinde, kadınların %60'ında mevcutken, örneklemin %23'üne KKH tanısı konmuştu. Şu halde, örneklemin genel popülasyonu temsil etmeyip daha yaşlı ve riskli kişilerden ibaretti.

Örneklemin risk değişkenleriyle ilgili temel nitelikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Bel çevresi, kan basıncı, LDL-kolesterol, apo B ortalamaları gerçekten genel popülasyona göre daha yüksekti.

Ölçümler ve tanımlar

Kan katılımcıların %70'inde 10 saat açlık sonrası sabah alındı. Serum santrifüjle ayrıldıktan sonra buz kalıpları içinde süratle İstanbul'a kargoyla nakledildi. Serumda HDL-kolesterol 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 LDL-K Friedewald yöntemi (16) ile hesapla bulundu. Serum GGT aktivitesi Elecsys yöntemi ve Hitachi otoanalizatörüyle belirlendi. Lp(a) ile AI ve B apolipoproteinleri (apo) Behring kitleri ve Behring nefelometresi ile ölçüldü. Serumda CRP, N Latex "monoreagent" kitiyle (Behring) ve insülin kemilü-

minesan yöntem ve Roche Elecsys immunoassay otoanalizöründe ölçüldü.

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 ve kalça genişliği sadece iç çamaşırı ile ayakta ölçüldü. BKİ vücut ağırlığının boyun karesine bölünmesi ile (kg/m²) hesaplandı. Kardiyovasküler sistem fizik muayene ve istirahat EKG'ı ile değerlendirildi.

KKH tanısı anamnez, kardiyovasküler muayene ve dinlenme sırasında yapılan 12-derivasyonlu EKG kaydının Minnesota kodlamasına (17) dayanarak kondu ve daha önce ayrıntılı biçimde açıklanmıştı (18). Çalışma örnekleminde KKH tanısı 49 kişide, MS tanısı 111 kişide konmuştu.

Metabolik sendrom NCEP ATPIII kriterlerine (19) uyularak belirlendi. Diyabet ve bozulmuş açlık glukozu tanımları Amerikan Diyabet Derneği kriterlerine (20) 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. MS ve KKH olasılığının

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun (n=214) temel nitelikleri

	n	Ort.	SD		n	Ort.	SD
Yaş (yıl)		59.6	12.5	Ürik asid (mg/dl)	152	5.4	1.5
Beden kitle indeksi (kg/m ²)		30.1	5.7	Gamma GT (U/L)	152	30.8	23.5
Bel çevresi (cm)		96.7	12.9	Apolipoprotein AI (mg/dl)	59	152	27.7
Sistolik kan basıncı (mmHg)		136.3	22.2	Apolipoprotein B (mg/dl)	127	119.2	50.6
Diyastolik kan basıncı (mmHg)		83.1	11.2	Kompleman C3 (g/L)	128	1.335	0.244
Total kolesterol (mg/dl)		203	41	Fibrinojen (g/L)	149	3.26	0.93
HDL-kolesterol (mg/dl)		45.5	13.7	C-reaktif protein* (mg/L)	197	2.42	3.15
LDL-kolesterol (mg/dl)		125	34	Sigara içen yüzdesi		22	
Trigliseridler (mg/dl)		165	85	Sigara terketmiş %		18.2	
Glukoz (mg/dl)		101.1	44.4	Alkol kullanımı %		13.1	
Insülin (mIU/L)*	171	8.34	1.8	Risk skoru (puan)		21.2	7.9
Fizik aktivite derecesi		2.1	0.7	Metabolik sendrom %		48.1	

*log-transformasyonlu değerler. Bildirilmeyen n sayısı 214'tür

yaştan bağımsız ilişkisini belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı. İstatistikler Windows için SPSS-10 programı kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Lp(a) düzeylerinin cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı

Serumda konsantrasyonlar 2.3 ile 131 mg/dL arasında değişti. Erkeklerle kadın birlikte alınınca, ortanca değer 11.0 mg/dL, interkartil aralığı 4.2 ila 24.9 mg/dL olarak bulundu. Genelde normalin üst sınırı olarak alınan 30 mg/dL üzerindeki değerlere, 47 kişide (%22) rastlandı.

Tablo 2'de geometrik ortalama Lp(a) düzeyleri cinsiyet ve yaş gruplarına göre dizilmiştir. Kadınlarda ortalama düzeyler hemen her yaş grubunda erkeklere göre (global olarak %27 oranında) yüksekti. Ancak, aradaki fark MS olmayanlarda küçük iken (10.82'ye karşı 11.69 mg/dl), MS'lu bireylerde cinsiyet farkı belirgin-di (7.48'ye karşı 12.45 mg/dl).

Serumda Lp(a) ile insülin düzeyleri ve diğer değişkenler arasındaki ilişki

Tablo 3'te görüldüğü gibi, Spearman rho korelasyon analizinde Lp(a) ile insülin arasında kadınlarda anlamlı bir ilişki yokken, erkeklerde ileri derece anlamlı ($p=0.002$) ters bir korelasyon ($r=-0.36$) bulundu. Aynı yönde korelasyon-

Tablo 2. Erkek ve kadınlarımızda yaş gruplarına göre lipoprotein(a)

	Erkek			Kadın		
	n	(mg/dL)	SD	n	(mg/dL)	SD
	98	9.56	2.76	116	12.13	3.01
34-39 yaş	4	11.12	4.72	6	10.42	2.52
40-49	21	8.74	2.67	24	11.38	2.73
50-59	15	8.02	2.42	26	10.69	3.18
60-69	31	11.67	3.16	32	12.78	3.03
>70	27	8.78	2.42	28	14.05	3.31

Tablo 3. Orta yaşlı ve yaşlı 214 Türk erkek ve kadınında lipoprotein(a) ile bazı risk parametreleri arasında Spearman rho korelasyon katsayıları (r) ve anlamlılıkları (p)

	Erkek n=98		Kadın n=116	
	r	p<	r	p<
LDL-kolesterol (mg/dl)	0.288	0.004		NS
Log açlık insülini n=171	-0.355	0.002		NS
Total kolesterol (mg/dl)	0.22	0.030		NS
Beden kitle indeksi (kg/m ²)	-0.26	0.010		NS
Bel çevresi (cm)	-0.212	0.036		NS
Metabolik sendrom	-0.169	0.095		NS
Risk skoru	0.115	0.257	0.108	0.248
Apo B (n=52/75)	0.147	0.300	0.070	NS
Glukoz (mg/dl)	-0.126	0.215		NS
Log gama GT n=152		NS	-0.137	0.227

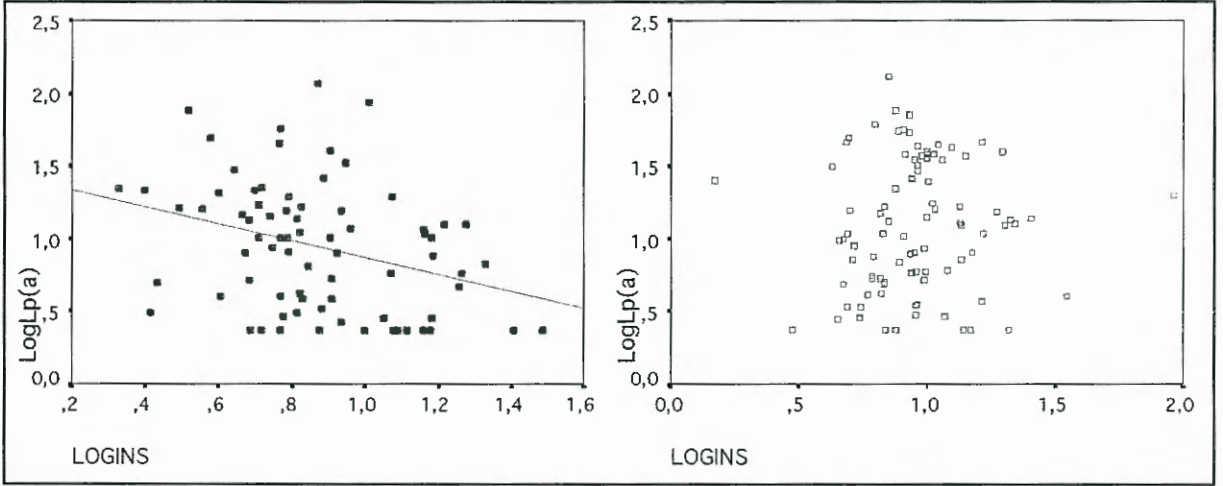
yaş, aile geliri, sigara içimi, fizik aktivite, sistolik kan basıncı, HDL-K, total/HDL-K oranı, fibrinojen, ürik asit, log gama GT, log C-reaktif protein, fosfolipidler, bozulmuş açlık glukozu her iki cinsiyette de anlamlı ilişki göstermedi

lar beden kitle indeksi (BKİ) ve (sınırdan olarak) metabolik sendrom (MS) için de geçerli idi. Erkeklerde insülin düzeyinde ikiye katlanma, Lp(a) konsantrasyonunda %15 oranında azalmayla birlikte gidiyordu (Şekil 1).

Çeşitli değişkenlerle korelasyonu aranan Lp(a), kadınlarda hiçbir parametre ile ilişkili bulunmadı. Erkeklerde insülinemi dışında, LDL-K ile doğrusal, bel çevresi ve BKİ ile ters anlamlı ilişkiler sergiledi. Log-transformasyonlu serum trigliseridleri ile Lp(a) arasında gerek Pearson, gerek Spearman rho korelasyonlarında her iki cinsiyette anlamlılığa rastlanmadı. Kanda düzeyi >200 mg/dL bulunan 57 erkek ve kadında, değerler log Lp(a) ile ters ilişki eğilimi ($r=-0.14$) gösterdiyse de, bu anlamlılığa yaklaşmadı.

Serum Lp(a) konsantrasyonlarının belirleyicileri

Tablo 4'te bildirilen ve açlık insülinin dahil olduğu 16 risk parametresi ile bağımlı değişken Lp(a) arasındaki ilişki multipl regresyon analizinde incelendiğinde, yalnız 4 değişken anlamlı bulundu. Modelin bütünü anlamlı olup Lp(a) varyansının %29 gibi yüksek bir oranını açıklı-



Şekil 1. Log-transformasyonlu insülin ile Lp(a) konsantrasyonları arasında kadınlarda (sağda) korelasyon anlamlı değilken, erkeklerde (solda) ters niteliktedir ($r = -0.36, p \leq 0.002$).

yordu. Serum total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid ile Lp(a) arasında pozitif, gama GT ile Lp(a) arasında ters anlamlı ilişki kaydedildi. Bir SD karşılığında LDL-kolesterol 0.42, total kolesterol 0.40, trigliserid 0.33 mg/dl Lp(a) artışına, GGT düzeyinin ikiye katlanmasının Lp(a)'da 0.27 mg/dl azalmaya karşılık geldiği hesaplandı.

Metabolik sendromla Lp(a)'nın ilişkisi

Kadınlarda MS ile Lp(a) arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı hem Spearman korelasyon analizinden (Tablo 3), hem ortalama Lp(a) değerlerinden (Tablo 5), hem de lojistik regresyonla analizden (Tablo 6) anlaşılmaktadır. Er-

keklerde ise, korelasyon analizinde Lp(a) ile MS arasında -0.17'lik bir r ile sınırdan anlamlı ($p = 0.095$) bir ters bağıntı bulunduğu gibi, log-transformasyonlu Lp(a) ortalama değerleri MS'u olan erkeklerde olmayanlara göre %32 oranında düşük bulundu, ama bu anlamlılığa ulaşamadı ($p = 0.15$, Tablo 5).

KKH olasılığı ve serum Lp(a)

Log Lp(a), yaş ve cinsiyet için ayarlanan bir lojistik regresyonda, prevalan KKH olasılığı bakımından anlamlı çıkmadı; OR sadece 1.10 bulundu (Tablo 7).

TARTIŞMA

Türk erişkinlerindeki Lp(a) düzeyleri, bunların genel risk profilindeki ve KKH için bir risk faktörü olarak yeri için bir preliminere çalışmayı

Tablo 4. Serumda (log transformasyonlu) lipoprotein(a)'nın çokdeğişkenli lineer regresyonda belirleyicileri ($n=52$)

	beta katsayısı	SE	p
Trigliseridler (mg/dl)	0.0041	0.01	0.005
Total kolesterol (mg/dl)	0.01	0.004	0.007
LDL-kolesterol (mg/dl)	0.014	0.005	0.011
Log gama GT	-0.801	0.338	0.023

Modelde ayrıca cinsiyet, aile geliri, fizik aktivite derecesi, sigara içim durumu, alkol içimi sıklığı, sistolik KB, glukoz, log insülin, bozulmuş açlık glukozu, apo B, fibrinojen, ürik asid giriyordu

Modelin bütünü anlamlı olup ($F=2.33; p<0.02$) Lp(a) varyansının %29'unu açıklıyordu

Tablo 5. Metabolik sendrom varlığına göre erkek ve kadınlarda bazı parametrelerin ortalama değerleri

	MS yok	MS var	MS yok	MS var
Bel çevresi	92.6	107.2	88.4	101.1
BKİ	26.5	32.5	28.8	33.3
Trigliserid	133.7	221.6	119.1	197.2
Açlık insülini*	6.65	10.86	6.88	10.33
Lp(a)*	10.82	7.48	11.69	12.45

*Log-transformasyonlu

Tablo 6. Metabolik sendrom olasılığı için Lp(a)'nın cinsiyet ve yaş-ayarlı odds oranı (n=214)

Erişkinler	beta katsayısı	SE	OR	p
Log Lp(a)	-0.39	0.33	0.24	0.68
Yaş (yıl)	0.053	0.013	1.054	0.000
Cinsiyet (E)	1.365	0.314	3.92	0.000

Model 98 erkek, 116 kadın ve 111 metabolik sendrom içeriyordu

simgeleyen bu yazı, ekonomik gerekçelerle kısıtlı sayıda ve ağırlıklı olarak KKH ve MS prevalansı nisbeten yüksek, yaşlıca bir örneklem üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bununla birlikte, halkımızda genel popülasyona dayalı şimdiye kadar az sayıda kişiyi içeren sadece iki çalışma (21-24) bulunduğundan, bulgularımızın katkı yaptığını düşünmekteyiz. Dikkati çeken ana bulgularımız Lp(a)'nın kadınlarda hiçbir parametre ile ilişkili bulunmazken, erkeklerde LDL-K ile doğrusal, bel çevresi ve BKİ ile ters anlamlı ilişkiler ve, en ilginç, insülinemi ile ters korelasyon sergilemesi idi.

Lp(a)'nın LDL-K ile bağıntısı, LDL'e yakinen yapısal ilişki göstermesi gerekçesiyle doğal karşılanabilir, ama bu bağıntının yalnız erkeklerle sınırlı kalmasını açıklayamamaktayız. Erkeklerimizde obezite ve santral obezite göstergeleriyle Lp(a) arasında anlamlı ters bağıntı bulunmasını, şimdilik açlık insülin düzeylerinin bir sonucu olarak yorumlamaktayız, çünkü bu örnekleme BKİ ile log insülin arasında 0.46 gibi yüksek bir Spearman korelasyon katsayısı saptandı (kadınlarda da $r = 0.38$).

Tablo 7. Prevalan koroner kalp hastalığı olasılığı için Lp(a)'nın cinsiyet ve yaş-ayarlı odds oranı (n=214)

Erişkinler	beta katsayısı	SE	OR	Güven aralığı
Yaş (yıl)	0.056	0.015	1.058	1.026; 1.09
Cinsiyet (E)			0.95	NS
Log Lp(a)			1.10	NS

Model 98 erkek, 116 kadın ve 49 KKH vakası içeriyordu

Bu örneklemdaki genel düzeyler

Türklerde bu güne kadar yapılan Lp(a) düzeyleri aritmetik ortalama veya medyan değerler olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda erkek ve kadınlar için Lp(a) aritmetik ortalama ve standart sapma değerler sırasıyla 16.3 ± 21.2 ve 21.1 ± 22.3 mg/dl (tüm grup 18.9 ± 21.8 mg/dl) olarak bulunmuş ancak Lp(a)'nın normal dağılım göstermemesi nedeniyle geometrik ortalama değerleri kullanılmıştır. Türk Kalp Çalışması (21), Türkiye'nin 6 ayrı bölgesinde 6 şehirde yaş ortalaması 41-42 arasında olan, 526'sı erkek, 800 kişide ortalama Lp(a) düzeylerini 11.2 ila 14.7 mg/dl arasında bulmuştur. Ortalama BKİ 26 kg/m^2 olan katılımcıların %25'nin 3 mg/dl, %90'ının 30 mg/dl'nin altında Lp(a) düzeylerine sahip olduklarını göstermiştir. Kocaeli Lipid Çalışmasında (22) 181 metabolik hastalığı olmayan gönüllüde (yaş 31) ve 94'ü en az 3 ay önce baypas geçirmiş erkekte (yaş 55) Lp(a) ortalama ve medyan düzeyleri (sırasıyla 24.0/15.3 ve 26.6/17.9) arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. Orta Karadeniz bölgesinde tıp fakültesi hastanesine müracaat eden metabolik hastalığı olmayan, 666'sı erkek, 1348 gönüllüde yapılan ölçümlerde ortalama Lp(a) düzeyleri 22 mg/dl olarak belirlenmiştir (23), Trabzon Karadeniz Teknik Üniversitesinden bir grup araştırmacı da, 127'si erkek, 248 sağlıklı Türk erişkininde Lp(a) ortalama düzeylerini 21 mg/dl, koroner hastalarında ise 41 mg/dl bulmuşlardır (24). Anılan dört çalışmada Lp(a) ölçümünde (farklı markalar da olsa) ELISA yöntemi kullanılmışken, çalışmamızda ölçümler nefelometrik olarak yapılmıştır. Bununla birlikte, elde ettiğimiz ortalama Lp(a) düzeyleri, Türk Kalp Çalışması ile diğer çalışmalar arasında bir konumda bulunmuştur. Türbidimetrik metodla ELISA metodunun referans metodu ile karşılaştırılmasında ticari ELISA metodunun türbidimetrik metoda göre 2.5 kat daha fazla yanlış pozitif sonuç verdiği gösterilmiştir (25).

Dünyada Lp(a) ile ilgili yapılmış farklı çalışmaların çoğu, uzun süre derin dondurucuda farklı

derecelerde bekletilmiş numuneler ve farklı ölçüm metodları kullanmıştır. Taze nümunelere göre derin dondurucuda beklemiş nümunelerde yüksek Lp(a) değerlerinin elde edildiği de bildirilmiştir (25). Bu çalışmaların farklı bulguları farklı etnik grupların farklı Lp(a) düzeylerine sahip olmalarından veya çalışmanın planlanması, numune toplanması ve bekletilmesi ile ilgili olabilir.

Serumda Lp(a) ile insülin düzeyleri arasındaki ilişki

Erkeklerimizde kaydedilen ilişki denkleminde çıkardığımız sonuca göre, açlık insülin düzeyinin ikiye katlanması, Lp(a) konsantrasyonunda %15 oranında azalma eşliğindeydi. Anılan ters ilişki diğer birkaç incelemede de gözlemlenmiş, ama konuda görüş birliğine varılamamıştır. Hernekadar Duell ve ark.nın (26) çalışmasında hiperinsülinemili kişilerde Lp(a) seviyeleri düşük bulunmuşsa da, başka araştırmalarda (27,28) anlamlı ilişkiye rastlanmamıştır. Apo(a) fenotipinin ölçüldüğü sınırlı bir çalışmada, Lp(a) düzeyleri insülin konsantrasyonlarıyla değil, insülin direnci ile ters ilişkide bulunmuştur. *LPA* lokus'undaki allel değişkenliğinin kontrol altında tutulduğu bir incelemede (29), diyabeti olan veya olmayan 473 Meksika kökenli Amerikan bireyinde rezidüel apo(a) izoform büyüklüğünün açlık insülini ile pozitif korelasyon sergilediği ve rezidüel Lp(a) konsantrasyonlarının düşük olduğu bulunmuştur. Kadınlarda allele-özgü Lp(a) konsantrasyonları erkeklere göre 1 mg/dL daha yüksek kaydedilmiştir.

Apo(a) genini kodlayıcı lokus olan *LPA*'daki gen değişkenliği hem apo(a) izoform büyüklüğünü, hem de genelde bununla ters ilişkili olan serum Lp(a) düzeylerini geniş ölçüde belirlediğinden, Lp(a) seviyesi üzerine çevresel faktörlerin herhangi bir etkiye sahip olup olmadığı açık bir şekilde anlaşılamamıştır. Ancak, *LPA*'nın yarattığı gen değişkenliği dışında da etkenlerin varlığı Rainwater grubunca öne sürülmüş ve ortaya konmuştur (30,31). Üstelik, bir

in vitro çalışmada, cynomolgus maymunu hepatositlerinin primer kültürlerinde apo(a) üretimini insülinin baskıladığı gösterilmiştir (32).

Chien ve ark (33) Tayvanda 3600 kişi ile 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 bulmuşlardır. Ayrıca bu çalışma sadece erkeklerde Lp(a) ile fibrinojen arasında da anlamlı bir ilişki bulmuştur. Trigliserid ve LDL-K'ün Lp(a) düzeylerini belirlemede en anlamlı bulunduğu çokdeğişkenli analizde 75. persentili kesim noktası olarak alan model, insülinin Lp(a) düzeylerine olan etkisini anlamlı bulmuştur.

Metabolik sendrom ve KKH ile ilişkileri

Lp(a) büyüklüğünün, insülin direncine cevap olarak HDL ve LDL büyüklükleri ile de ilişkili olduğunu gösteren Rainwater ve ark., Lp(a)'nın metabolik sendromla bağıntılı bir diğer lipoprotein olduğunu öne sürmüşlerdir. Çalışmamızda MS, Lp(a) ile tekdeğişkenli analizde yalnız erkeklerde sınırda anlamlı biçimde *ters* bağıntılı görünmüştür. Ters bağıntısının yine insüliniyle ilişkisinden kaynaklandığını öne sürmek, herhalde hatalı sayılmamalıdır.

1997'den önce yayınlamış olan 14 prospektif çalışmanın Craig ve arkadaşları tarafından metaanalizinde (34) KKH için Lp(a)'yı bağımsız risk faktörü olarak belirlemektedir. Beşbinden fazla KKH vakasının ortalama 10 yıl takibi ile ilgili bilgi veren, 2000 yılına kadar yapılmış 27 prospektif çalışmanın metaanalizi Lp(a) ile KKH arasındaki ilişkisini ortaya koyan en güvenilir çalışmadır (7). Metaanalizin içerdiği çalışmaların çoğu beyazlarla ve kuzey Avrupa, ABD ve Kanada'da, sadece bir tanesi Japonya'da yapılmıştı. Bu prospektif çalışmaların 9'u KKH, diyabet ve renal hastalığı önceden var olan hastaları da içermekteydi. Üst üste birlik Lp(a) dilimine giren kişilerin alt dilime göre KKH riski bu 9 çalışmada 1.3 (%95 CI 1.1,

1.6), diğer 18 çalışmada ise 1.7 (%95 CI 1.4-1.9) olarak hesaplanmıştır. Başlangıçta kardiyovasküler hastalığı olmayan 9936 kişiyi 14 yıl takip eden Nguyen ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışma anılan prospektif çalışmaların en büyüğü olup bulmuş olduğu KKH riski tüm çalışmaların toplamına benzerdir. Bu çalışmada (35), Lp(a)'nın yüksek düzeylerinin KKH için hazard oranları erkek ve kadınlarda sırasıyla 1.9 ve 1.6 olarak bulunmuştur. Semikantitatif elektroforetik yöntem, katılımcıların dörtte birine yakın bir kısmında ELISA yöntemi ile de çalışılarak valide edilmiştir. Bu metaanaliz genel toplumda üst üçtebirlik Lp(a) diliminde bulunan kişilerin alt dilime göre %70 dolayında artmış KKH riski taşıdığı sonucuna varmaktadır.

Glader ve ark (36) 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 (37), RRIME (38) ve Quebec Kardiyovasküler Çalışması (39) 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 da belirgin olduğunu göstermektedir.

KKH ile Lp(a) arasında anlamlı bir bağımsız ilişki bulmayışımızı, incelenen örneklemin sınırlılığına atfetmek uygundur. Bu alanda daha isabetli bir yargıya, bu sene ülkemizin geri kalan coğrafi bölgelerde yapmayı tasarladığımız taramadan sonra kavuşabiliriz. Üstelik, KKH ile Lp(a) arasındaki ilişkinin yüksek LDL-K düzeylerine bağımlı olduğu ve LDL-K genel düzeylerimizin düşüklüğü dikkate alınır, aradaki ilişkinin bu çalışmada ortaya anlamlı biçimde çıkmaması hayret uyandırmamalıdır.

Sonuç olarak, toplumda değişkenliğinin ezici bir oranda apo(a) genine bağlı olduğu bilinen Lp(a) düzeylerinin bu çalışmada, çoğu gelecekteki risk faktörüyle ilişkili olmadığı desteklendi. İlgi çekici olarak, erkeklerde kanda insü-

lin düzeyi ile ters korelasyonunun erkeklerle veya bazı erkeklerle özgü bir gen özelliğinden kaynaklandığı düşünüldü. Koroner kalp hastalığı olasılığının Lp(a)'den halkımızda ne ölçüde etkilendiği ve özellikle insülinemiyle ters ilişkisi konularının, ileride kohortun genişletilmesi suretiyle ve apo(a) geninin araştırılması yararlı olur.

Teşekkür: TEKHARF Çalışması 2003 yılı takip taramasına sağladıkları kısmi desteklerinden ötürü, Türk Kardiyoloji Derneği ile Astra-Zeneca, Novartis ve Glaxo-Smith Kline şirketlerine müteşekkirimiz. Tarama ekibinde yer alan Laborant Mehmet Özmay'a takdir sunarız.

KAYNAKLAR

1. Berg K: A new serum type system in man: the Lp system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963;59:362-82
2. McLean J, Tomlinson J, Kuang WJ, et al: cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987;330:132-7
3. Albers JJ, Adolphson JL, Hazzard WR: Radioimmunoassay of Human Plasma Lp(a) Lipoprotein. *J Lipid Res* 1977; 18: 331-8
4. Marcovina SM, Hegele RA, Koschinsky ML: Lipoprotein(a) and coronary heart disease. *Curr Cardiol Rep* 1999; 1:105-111
5. Yingdong Z, Xiuling L: Apolipoprotein (a) and cortical cerebral infarction. *Chin Med Sci J* 1999; 14:249-54
6. Cheng SW, Ting AC, Wong J: Lipoprotein (a) and its relationship to risk factors and severity of atherosclerotic peripheral vascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 17:17-23
7. Danesh J, Collins R, Peto R: Lipoprotein a and coronary heart disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000; 102:1082-5
8. 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
9. Levin EG, Miles LA, Fless GM, Scanu AM, Baynham P, Curtiss LK, Plow EF: Lipoproteins inhibit the secretion of tissue plasminogen activator from human endothelial cells. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:438-42
10. Ren S, Man RY, Angel A, Shen GX: Oxidative modification enhances lipoprotein(a)-induced overproduction of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured vascular endothelial cells. *Atherosclerosis* 1997; 128:1-10
11. Buechler C, Ullrich H, Aslanidis C, et al: Lipoprotein (a) downregulates lysosomal acid lipase and induces inter-

- leukin-6 in human blood monocytes. *Biochim Biophys Acta* 2003;1642:25-31
12. Fan J, Watanabe T: Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2003; 10:63-71
13. Bogavac-Stanojevic N, Djurovic S, Jelic-Ivanovic Z, Spasojevic-Kalimanovska V, Kalimanovska-Ostic D: Circulating transforming growth factor-beta1, lipoprotein(a) and cellular adhesion molecules in angiographically assessed coronary artery disease. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41:893-8
14. Yashiro A, O'Neil J, Hoff HF: Insoluble complex formation of lipoprotein(a) with low density lipoprotein in the presence of calcium ions. *J Biol Chem* 1993; 268:4709-15
15. Onat A. Türk yetişkinleri için kullanılmaya elverişli bir koroner risk puanlaması. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30:604-11
16. Friedewald WT, Levy J, 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
17. Rose G, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ: *Cardiovascular Survey Methods*, 2nd edn. Geneva, WHO, 1982; 124-127
18. Onat A: Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001; 156:1-10
19. 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
20. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 1997; 20 : S1-S70
21. Mahley RW, Palaoglu KE, Atak Z, et al: Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1995; 36:839-859
22. 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
23. Adam B, Talu C, Bedir A, Alvur 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
24. Örem A, Değer O, Kulan K, Önder E, Kıran E, Uzunosmanoğlu D: Evaluation of lipoprotein(a) [Lp(a)] as a risk factor for coronary artery disease in the Turkish population. *Clin Biochem* 1995; 28:171-3
25. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute workshop on lipoprotein (a) and cardiovascular disease: recent advances and future directions. *Clin Chem* 2003;49:1785-96
26. Duell PB, Hageman F, Connor WE: The relationship between serum lipoprotein(a) and insulinemia in healthy nondiabetic adult men. *Diabetes Care*. 1994; 17:1135-40
27. Haffner SM, Gruber KK, Morales PA, et al: Lipoprotein (a) concentrations in Mexican Americans and non-Hispanic whites: the san Antonio Heart Study. *Am J Epidemiol* 1992; 136:1061-68
28. Inoue K, Nago N, Matsuo H, et al: Serum insulin and lipoprotein(a) concentrations. *Diabetes Care* 1997; 20:1242-7
29. Haffner SM, Karhapaa P, Rainwater DL, Mykkanen L, Aldrete G Jr, Laakso M: Insulin sensitivity and lipoprotein(a) concentrations in normoglycemic men. *Diabetes Care* 1995; 18:193-9
30. 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
31. Koschinsky ML, Marcovina SM: The relationship between lipoprotein(a) and the complications of diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2003; 40:65-76
32. Neele DM, de Eit EC, Princen HM: Insulin suppresses apolipoprotein(a) synthesis by primary cultures of cynomolgus monkey hepatocytes. *Diabetologia* 1999; 42:897-8
33. Chien K-L, Lee Y-T, Sung F-C, Su T-C, Hsu H-C, Lin R-S. Lipoprotein (a) level in the population in Taiwan: relationship to sociodemographic and atherosclerotic risk factors. *Atherosclerosis* 1999; 143:267-73
34. 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
35. Nguyen TT, Ellefson RD, Hodge DO, Bailey KR, Kottke TE, Abu-Lebdeh HS: 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
36. 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
37. Maher VM, Brown BG, Marcovina SM, Hillger LA, Zhao XQ, Albers JJ: Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein (a). *JAMA* 1995; 274:1771-4
38. 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
39. 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