

Lipoprotein(a) ve Ateroskleroz

Prof. Dr. Nevres KOYLAN

İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Ateroskleroz patogenezindeki rolü halen tartışma konusu olan lipoprotein(a)'nın yapısı LDL ve plazminojen ile büyük ölçüde benzerlik gösterir. Düzeyleri başlıca genetik olarak belirlenen ve hormonlar ve kimi hastalıklar tarafından etkilenebilen lipoprotein (a)'nın koroner arter hastalığının patogenezindeki rolünün LDL'ye benzerliği açısından proaterojenik veya plazminojene benzerliği açısından da protrombotik olduğu yönünde iki hipotez öne sürülmektedir. Bu molekülün normal düzeyleri de tartışmalıdır ve ölçülmesi klinik pratikte ancak özel durumlar için önerilebilir.

Anahtar kelimeler: lipoprotein(a), apo(a), plazminojen, kringle.

Berg (1) tarafından 1963 yılında keşfedilmesinden bu yana lipoprotein(a) (Lp(a)) hakkındaki tartışmalar sürmektedir. İlk bulgulardan biri Berg ve Mohr (2) tarafından bu lipoprotein'in otozomal dominant geçtiğinin iddia edilmesi olmuştur. Daha sonra, erken 1970'lerden itibaren çeşitli çalışmalarla yüksek Lp(a) düzeyleri ile koroner kalp hastalığının da içinde bulunduğu aterosklerotik bozukluklar arasındaki ilişki gösterilmiştir (3,4). Tüm bu gelişmelere karşılık, Lp(a)'nın ateroskleroz gelişiminde oynadığı rol hala belli değildir. Bundan daha da öte, Lp(a)'nın görev aldığı herhangi bir fizyolojik fonksiyon da gösterilememiştir. Bu noktalardan hareketle, bu yazıda Lp(a) ve ateroskleroz hakkında bilinenleri gözden geçirmek ve bu sır dolu lipoprotein ile ilgili bir kavram oluşmasına yardımcı olmak amaçlanmıştır.

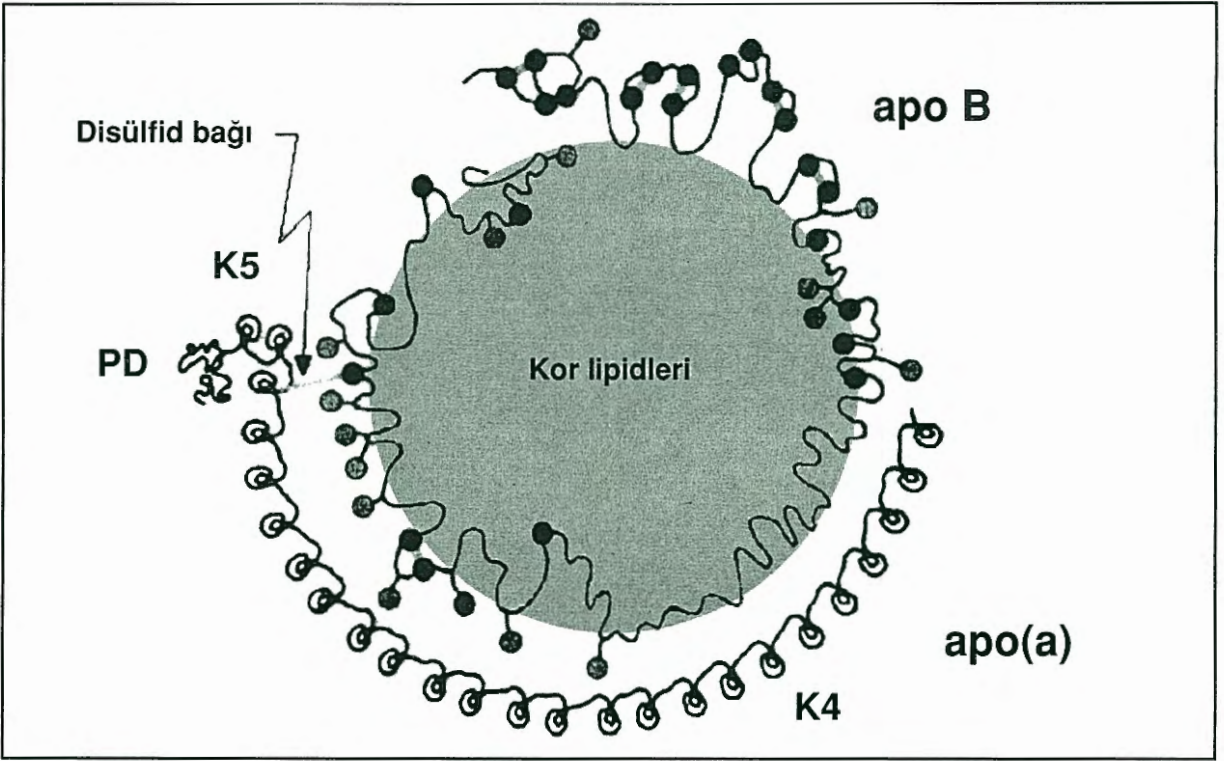
Lipoprotein(a)'nın Yapısı

Lp(a) yapı olarak LDL molekülüne çok benzer. Lipid içeriği LDL ile hemen hemen aynıdır ve tıpkı LDL gibi dışı apoprotein B-100 ile çevrilidir. Ancak, farklı olarak Lp(a)'nın dışında apolipoprotein (a) (apo(a)) adı verilen ilave bir apoprotein daha bulunur. Apo(a) apo B-100'e tek bir disülfid bağı ile tutunur. Apo (a) varlığı ile LDL molekülü Lp(a) niteliği kazanır (Şekil 1) (5,6).

Lp(a), lipid içeriğine ve apo(a)'nın izoform tipine göre LDL ve HDL arasında bir dansiteye sahip olur (7). Lp(a) molekülünde apo B-100 ve apo(a) molar bazda 1:1 ölçüsünde yer alırlar (8). Apo(a) başlıca karaciğer tarafından yapılan büyük bir glikoproteindir ve LDL ve apo(a) hücre dışında, muhtemelen de hepatosit yüzeyinde birleşirler (9,10). Apo (a) % 30 gibi yüksek karbonhidrat içeriği olan bir glikoprotein olmasına rağmen bu molekülün karbonhidrat içeriği ile fonksiyonu arasında bir ilişki olup olmadığı bilinmemektedir (11,12).

Apo(a)'nın başlıca belirleyici özelliği kringle adı verilen tekrarlayıcı yapılardır. Bu yapılar, içinde üç disülfid bağı içeren üç halkalı amino asit dizileridir. Kringle'lar Lp(a) ile plazminojen arasındaki yapısal benzerliğin temelini oluşturur ve bu benzerlik yüzünden apo(a)'nın plazminojen ailesinden olduğu iddia edilmektedir (13). Ama, arada önemli farklar da vardır. Plazminojen molekülünde 1'den 5'e kadar numaralanan 5 farklı kringle yapısı vardır ve bunların serin proteaz zinciri izler. Apo(a)'da ise, ilk üç kringle yerine, plazminojen'in dördüncü kringle'min peşpeşe eklenmiş çok sayıda kopyası bulunur ve molekül kringle 5 ve serin proteaz zinciri ile sonlanır. Apo(a) üzerinde plazminojen aktivatörleri de etkisizdir (Şekil 2) (14).

Apo(a) 10 farklı plazminojen kringle 4 tipi içerir ve bunlar da 1- 10 arasında numaralanır. Kringle 4 tip 1 ve tip 3- 10 tüm bireylerde tek kopya olarak bulunur, buna karşılık kringle 4 tip 2 ise 3'den başlayarak kimi zaman 40 üzerine çıkan şekilde kendini tekrarlar. İşte bu tekrarların kişiden kişiye olan değişkenliği Lp(a) molekülünün 200 kilodalton'un altından 800 kilodaltonun üzerine çıkabilen heterojenliğine yol açar (11,15). Kringle 4 tip 9'da bulunan doymamış sistein artığı apo B-100 ile disülfid bağının oluştuğu yerdir. Kringle 4 tip 10'da bulunan güçlü lizin bağlanma noktası ise Lp(a) ile fibrin gibi kimi maddelerin etkileşmesine yol açar (Şekil 2) (16).



Şekil 1. Lipoprotein (a) molekülünün yapısı şematik olarak görülmektedir. Apo (a) molekülü LDL'nin apo B komponentine bir disülfid bağı aracılığı ile tutunarak lipoprotein (a) molekülünü oluşturmaktadır (43).

Lipoprotein(a) Düzeylerini Etkileyen Faktörler

Genetik Yapı

Lp(a) düzeylerinin katı bir şekilde genetik kontrol altında olduğu bilinmektedir. Bu kontrol zencilerde %78 civarındayken (17) beyazlarda %90'a kadar çıkar (18). Apo(a) geni Lp(a) düzeylerini belirleyen en önemli faktör durumdadır. Kromozom 6'da yer alan apo(a) geninin alellerinin sayısı apo(a) molekülündeki Kringle 4 tip 2 sayısını, dolayısıyla apo(a) molekülünün büyüklüğünü belirler (15). Bugüne kadar 34 değişik apo(a) izoformu tanımlanmıştır (19). Utermann ve ark20 apo(a) alellerinin plazma Lp(a) seviyelerini belirlediğini göstermiştir. Buna göre, apo(a) izoform boyu ile plazma Lp(a) düzeyleri arasında ters bir orantı vardır, yani apo(a) izoformu ne kadar büyükse, plazma Lp(a) düzeyi o kadar düşüktür (veya tam tersi). Ancak, bu bağlantının nedeni bulunamamıştır.

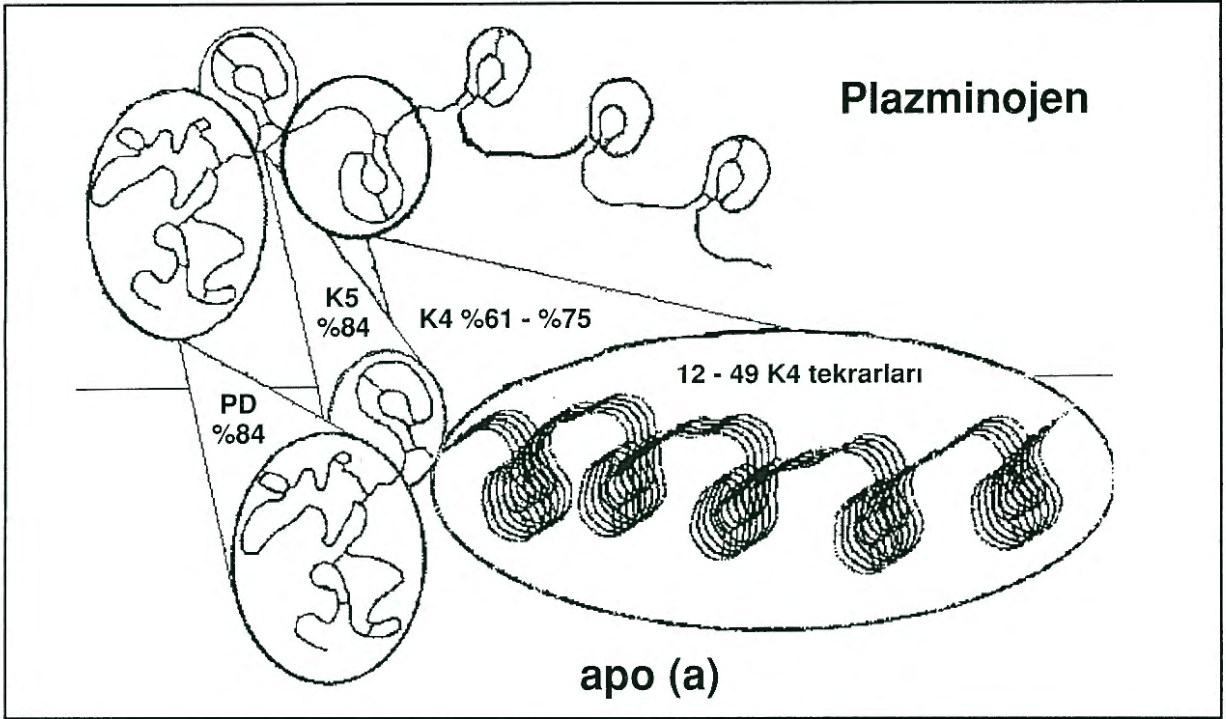
Ancak, apo(a) boyutu Lp(a) düzeylerinin değişkenliğini tek başına açıklamaya yetmez. Apo(a) izoform boyu ile Lp(a) düzeyleri arasındaki ilişki çeşitli ırklar arasında fark gösterir (21). Lp(a) düzeylerinin ırklar arasında gösterdiği değişikliği inceleyen bir çalış-

mada zencilerde Lp(a) düzeylerinin beyaz ırkın neredeyse üç katı daha yüksek olduğu bulunmuştur (22). Bunun dışında Lp(a) düzeyleri ile pıhtılaşma faktörü VII'nin amino asit dizilişini düzenleyen genlerin varyasyonu (23) ve yine Lp(a) düzeyleri ile apolipoprotein E izoform tipleri (24) arasında ilişki olduğu da gösterilmiştir.

Nongenetik Faktörler

Hormonlar: Östrojenlerin (25,26,27) ve anabolik steroidlerin (28) verilmesi Lp(a) düzeylerinde belirgin bir düşmeye yol açar. Büyüme hormonu verilmesinin Lp(a) düzeylerini arttırdığı (29,30), buna karşılık insüline benzer büyüme faktörünün (31) ve hipotiroidlerde yapılan tiroid hormonu replasman tedavisinin (32) ise aksine Lp(a) düzeylerini azalttığı gösterilmiştir.

Hastalıklar: Kronik böbrek hastalıklarında (33), böbrek transplantasyonu sonrasında (34) ve nefrotik sendromda (35) Lp(a) düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Özellikle nefrotik sendromda bu durumun protein kaybının kompensasyonu amacıyla karaciğerde artan protein sentezine bağlı olarak apo(a) sentezinin de artmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.



Şekil 2. Apo (a) molekülü ve plazminojen molekülü arasındaki benzerlik görülmektedir. Plazminojende K1- K5 kringle'lerinden sonra molekülün karboksil ucunda bir serin proteaz (PD) bulunur. Apo (a) da ise K1- K3 kringle'leri bulunmaz, onun yerine K4 kringle'nin multipl kopyaları bulunur ve bu kringle plazminojen kringle'i ile amino asit dizilişi bakımından % 61- 75 benzerlik taşır. K4 kringle tekrarlamadan sonra plazminojen K5 kringle'i ile % 84 benzerlik gösteren apo(a) K5 kringle'i gelir ve onu da aynı şekilde plazminojen PD ile % 84 benzerlik gösteren apo(a) PD izler. Görüldüğü gibi, iki molekül arasında büyük ölçüde benzerlik bulunmaktadır (43).

(36). Diabetteki Lp(a) düzeyleri ile ilgili literatür verileri çelişkilidir (37). İnflamatuar durumlarda ise Lp(a) düzeyleri artış gösterir. Bu yükselme sistemik lupus erythematosus (38), romatoid artrit (39) ve pre-eklampsili gebelerde (40) gösterilmiştir. Romatoid artritli kişilerin sinovyal sıvılarında yüksek miktarda apo(a) fragmanlarının bulunması Lp(a)'nın inflamasyonda da rol oynaması ihtimalini akla getirmektedir (41). Bu konuda apo(a) geninin interlökin-6'ya duyarlı elemanlarının aktive olmasının rol oynadığını öne süren bir çalışma mevcuttur (42).

Lipoprotein(a) ve Koroner Arter Hastalığı

Yapılmış olan çeşitli vaka kontrollü çalışmalarda koroner arter hastalığı ile yüksek Lp(a) düzeyleri arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (3,4). Bu ilişkinin varlığı yüksek Lp(a) düzeylerinin koroner arter hastalığına yol açtığı şeklinde yorumlanabileceği gibi, koroner arter hastalığının Lp(a) düzeylerinin yükselmesine yol açtığı tarzında da yorumlanabilir. Ancak, bugüne kadar koroner arter hastalığının Lp(a) düzeylerinin yükselmesine yol açtığını gösteren bir kanıt elde edilememiştir (43). Kimi çalışmalarda pre-

matüre aterosklerozla yüksek Lp(a) düzeyleri arasında bağlantı olduğu iddia edilmektedir (44,45). Ülkemizden de Pay ve arkadaşları (46) tarafından yüksek Lp(a) düzeylerinin prematüre koroner kalp hastalığı ile ilişkisi araştırılmıştır. Prematüre koroner kalp hastalığı dışında inme sıklığı ile Lp(a) düzeyleri arasındaki bağlantının güçlü olduğu da bildirilmektedir (47,48).

Koroner arter hastalığının gelişimi ile Lp(a) düzeyleri arasındaki ilişkileri inceleyen ileriye dönük takip çalışmalarında ise sonuçlar çelişkilidir. Bu çalışmalardan bir kısmı Lp(a) düzeylerinin koroner arter hastalığı için bir risk faktörü olduğunu ileri sürerken (49,50), diğer bir kısmı bu iddiayı reddetmektedir (51,52). Her ne kadar çalışmaların metodolojisi bu ilişki için bir gerekçe oluşturabilirse de, yukarıda anlatıldığı gibi, Lp(a) düzeylerinin toplumdaki genetik heterojenliği çalışma sonuçlarının yorumlanmasını oldukça güçleştirdiği de ortadadır.

Bir başka yaklaşım olarak denenen apo(a) izoform boyunun heterojenliği ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişki de incelenmiştir. Bu çalışmaların birinde miyokard infarktüsü geçirmiş kadınlarda düşük

molekül ağırlıklı apo(a) izoformlarına daha sık rastlandığı bildirilmiştir (53). Benzer ilişkiler cinsiyet farkı olmaksızın ailevi hiperkolesterolemisi olanlarda yayınlanmış (54,55), Stanford Beş Şehir Projesi (50) adı taşıyan çalışmada ise bu bağıntının erkekler için olduğu, kadınlarda gösterilemediği bildirilmiştir.

Görüldüğü gibi, Lp(a) düzeyleri ve kardiyovasküler risk konusunda cinsiyet farkını inceleyen çalışmalar arasında bile önemli çelişkiler mevcuttur. Bu konuyu açığa çıkartmak için yapılmış en önemli çalışmalardan biri Framingham Kalp Çalışması kohortunda gerçekleştirilmiş ve lipoprotein elektroforezinde pre-beta bandında yüksek Lp(a) düzeylerinin göstergesi olarak belirgin bir çökme bulunmasının kadınlar için kardiyovasküler aterosklerotik hastalıkların güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (56). 3003 hasta içeren ve 12 yıllık bir takip süresini kapsayan bu çalışma ne yazık ki Lp(a) düzeyleri doğrudan ölçülmediği ve apo(a) izoformları tayin edilmediği için sınırlı kalmaktadır.

Lp(a) düzeyleri ile koroner arter riski arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların çoğu beyazlarda gerçekleştirilmiştir. Diğer etnik grupları inceleyen az sayıdaki çalışmalardan birisi olan Bogalusa Kalp Çalışması'nda çocuklardaki Lp(a) düzeyleri ile anne ve babalarındaki koroner kalp hastalığı sıklığı arasındaki ilişki araştırılmış ve Lp(a) düzeyi 25 mg/dl üzerinde olan beyaz çocukların anne ve babalarında myokard infarktüsü sıklığının belirgin arttığı saptanmış ama siyahlarda böyle bir ilişki ortaya konamamıştır (57). Başka çalışmalar da siyah ırkta Lp(a) düzeyleri ile koroner kalp hastalığı sıklığı arasında ilişki kurmayı başaramamıştır (58,59). Bu durumun nedenleri bilinmemekle birlikte, beyazlar ve zenciler arasında apo(a) izoformlarının farklı olmasının önemi hakkında spekülasyonlar yapılmaktadır (22).

Lipoprotein(a) Patojenliğinin Muhtemel Mekanizmaları

Aterosklerotik arter duvarında Lp(a)'nın plazma düzeyinin çok üstündeki miktarlarda var olduğu gösterilmiştir (60). Bu noktadan hareketle, Lp(a)'nın ateroskleroz gelişimindeki rolünün LDL'ye benzerliği açısından proaterojenik veya plazminojene benzerliği açısından da protrombotik olduğu yönünde iki hi-

potez geliştirilebilir ve eldeki veriler bu iki olasılığın da geçerli olabileceğini göstermektedir.

İntimada Lp(a) glikozaminoglikanlar, fibrinojen, fibrin ve fibronektin gibi çeşitli doku matriks elemanları ile etkileşir (61,62) ve bunun sonucu olarak da lezyon bölgesinde yoğunlaşır. Bu yoğunlaşmanın tabii sonucu ilave bir kolesterol kaynağı rolünü oynamasıdır (63). Damar duvarında Lp(a)'nın okside olduğu ve daha sonra makrofajlar tarafından tıpkı LDL gibi alınarak köpük hücrelerinin oluşumuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (64). Diğer yandan, makrofajların henüz niteliği ve fonksiyonu öğrenilememiş olan özel bir reseptör aracılığıyla okside olmamış Lp(a) moleküllerini alma ve yıkma kapasitelerinin olduğu bilinmektedir (65).

Bu bulgulara karşılık, Lp(a)'ya bağlı olduğuna inanılan risk aslında dislipidemi ve diğer risk faktörleri ile yakından ilgilidir. Özellikle LDL ve Lp(a) birbirlerine additif etki yaparlar (66). Koroner arter hastalığı olan ve LDL düzeyi yüksek olan erkeklerde Lp(a) hastalığın derecesini, progresyonunu ve akut olay olasılığını belirleyen ana faktör olarak saptanmış, ancak LDL düzeylerinin düşük olması halinde Lp(a)'nın ateroskleroz üzerine etkisinin olmadığı bildirilmiştir (67). Bu bulgu Lp(a)'nın aterogenezden birinci derecede sorumlu olmadığını göstermektedir.

Apo(a) ve plazminojen arasındaki yapısal benzerlik Lp(a)'nın fibrinolitik sistem üzerindeki etkisini araştıran bir dizi çalışmaya yol açmıştır. Gerek in vitro olarak, gerekse hayvan deneylerinde Lp(a)'nın fibrin pıhtılarının erimesini yavaşlattığı görülmüştür (68,69). Bu olayın altında yatan mekanizmanın, tPA tarafından katalize edilen plazminojenin plazmine dönüşümünün apo(a) tarafından inhibe edilmesi olduğu düşünülmektedir. Buna ilave olarak apo(a)'nın tPA'nın aracılık ettiği plazminojen aktivasyonuna engel olmasının düz adele proliferasyonu ve migrasyonunu latent TGF- β 'yı aktive ederek uyardığı gösterilmiştir (70,71). Bu konuda öne sürülen diğer mekanizmalar da Lp(a)'nın PAI-1 sekresyonunu ve aktivitesini artırdığı (72), endotel hücrelerinden tPA salımını engellediği (73), aterosklerotik damar duvarındaki Lp(a)'nın monositlerin bu bölgeye göçünü uyardığı (74) ve uyarılmış trombosit aggregasyonu üzerine atırcı etki yaptığı (75) yönündedir.

Bu deneysel bulgulara karşılık insanda Lp(a)'nın trombojenik etkileri konusunda fazla bilgimiz yok-

tur. Çeşitli çalışmalarda plazma Lp(a) düzeyleri ile muhtelif fibrinolitik parametreler arasında bir ilişki gösterilememiştir (76). Ancak bu bulgular Lp(a) konsantrasyonunun kandakinin birkaç katı yükseklikte olduğu damar duvarında bu parametreler arasında ilişki olabileceği iddiasını reddetmez ve bu konuda daha fazla ve ayrıntılı çalışmalar yapılmasına gerek vardır (77).

Ateroskleroz ve Lp(a) ilişkisi araştırılırken aterosklerozun inflamatuvar bir proses olduğunun ve özellikle apo(a) ile inflamasyon arasında yakın bir ilişki bulunduğunun akla getirilmesinde de yarar vardır (42). Bu da lipid akumülasyonu, LDL oksidasyonu, trombogenez ve makrofajların bölgeye göçü ve aktivasyonu gibi ateroskleroz patogeneğinde rol oynayan çeşitli faktörler üzerinde Lp(a) etkisinin incelenmesinin sanıldığından daha güç olduğunu göstermektedir.

Klinikte Lipoprotein(a) Ölçümünün Önemi

Lp(a) ölçümü, molekülün heterojen yapısı, özellikle de kringle 4 tip 2'deki sayısı bilinmeyen tekrarlar nedeniyle başlangıçta oldukça problemler yaratmakla birlikte, gelişen enzim immunoassay teknikleri ile bu sorunun üstesinden gelmek mümkün olmuştur (78,79). Enzim immunoassay dışında ultrasantrifugasyonla birlikte enzimatik sürekli akım analizi (80) ve lektin kromatografisi (81) gibi yöntemler de olmakla birlikte bunlar henüz gelişme aşamasındadır.

Önemli bir sorun Lp(a) düzeylerinin normallerini tesbit etmede yaşanır. Sağlıklı populasyonun Lp(a) düzeyleri arasında 1000 kata ulaşan farklar bulunabilir (82,83). Aşağıda ayrıntıları belirtildiği gibi ırklar arası değişim de çok fazladır. Bu durum da, Lp(a) ile ilgili olarak yapılacak klinik çalışmaları oldukça güçleştirmektedir. Bu nedenle, rutin olarak Lp(a) ölçümünü önermek için henüz zaman erkendir. Ancak, kendisinde veya aile anamnezinde koroner kalp hastalığı olanlarda LDL düzeylerinin de yüksek olması durumunda Lp(a) ölçümü yapılabilir. Çeşitli etnik gruplarda Lp(a) düzeylerinin çok farklı olmasından ötürü o toplumda elde edilmiş Lp(a) düzeylerinin 80 persentilinin üzerindeki değerler bu konuda risk göstergesi olarak alınabilir (43). Türk Kalp çalışmasında (84) lipoprotein (a) düzeylerinin ülkemizdeki dağılımı bildirilmiştir. Pratik uygulamada Lp(a) düzeyleri

üzerine etkisi gösterilmiş olan tedavi araçları niasin⁸⁵, östrojenler ve plazma aferezidir (86,87). Bundan daha önemli bir nokta ise Lp(a) düzeylerinin düşürülmesinin klinikte bir yararının olduğu yönünde herhangi bir kanıt bulunmamasıdır. Muhtelif çalışmalarda yüksek Lp(a)'nın aterojenik etkisinin LDL düzeylerinin düşmesiyle ortadan kalktığı gösterilmiş olduğu için (67), LDL düzeyi zaten düşük olan kişilerde Lp(a) ölçümünün pratik yararı yoktur. LDL düzeyi yüksek olan kişilerde Lp(a) düzeyleri de yükseğe tercih edilecek kolesterol düşürücü ajan niasin olabilir, ancak Lp(a) üzerine yoğunlaşmaktan çok diğer risk faktörlerinin ortadan kaldırılması klinik açıdan daha büyük önem taşır.

Sonuç olarak, Lp(a)'nın aterotrombotik olaylarda rol oynadığını gösteren çok sayıda deneysel bulgu olmasına karşılık bu bağıntıların klinikte önem taşıdığını gösteren pek az klinik bulgu mevcuttur. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu muhakkaktır ve tedavi yönelimlerinde klinik yararı gösterilmiş olan diğer risk faktörlerinin modifikasyonunun çok daha önemli olduğunu bir kez daha vurgulamakta yarar vardır.

KAYNAKLAR

1. Berg K: A new serum type system in man: the Lp system. Acta Pathol Microbiol Scand 1963;59:362-82
2. Berg K, Mohr J: Genetics of the Lp system. Acta Genet Med Gemellol (Roma) 1963;13:349-60
3. Marcovina SM, Koschinsky ML: Lipoprotein (a): structure, measurement, and clinical significance. In: Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH, (eds). Handbook of Lipoprotein Testing. Washington, DC: AACC Press; 1997:283-313
4. Koschinsky ML, Marcovina SM: Lipoprotein(a): structural implications for pathophysiology. Int J Clin Lab Res 1997;27:14-23
5. Brunner C, Kraft H-G, Utermann G, Muller H-J. Cys4057 of apolipoprotein(a) is essential for lipoprotein(a) assembly. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:11643-647
6. Koschinsky ML, Cote GP, Gabel B, van der Hoek YY: Identification of the cysteine residue in apolipoprotein(a) that mediates extracellular coupling with apolipoprotein B100. J Biol Chem 1993;268:19819-25
7. Fless GM, ZumMallen ME, Scanu AM: Physicochemical properties of apolipoprotein(a) and lipoprotein(a) derived from the dissociation of human plasma lipoprotein(a). J Biol Chem 1986;261:8712-8
8. Albers JJ, Kennedy H, Marcovina SM: Evidence that Lp(a) contains one molecule of apo(a) and one molecule

of apo B: evaluation of amino acid analysis data. *J Lipid Res* 1996;37:192-6

9. Chiesa G, Hobbs HH, Koschinsky ML, Lawn RM, Maika SD, Hammer RE: Reconstitution of lipoprotein(a) by infusion of human low density lipoprotein into transgenic mice expressing human apolipoprotein(a). *J Biol Chem* 1992;267: 24369-374

10. White AL, Lanford RE: Cell surface assembly of lipoprotein(a) in primary cultures of baboon hepatocytes. *J Biol Chem* 1994;269:28716-23

11. van der Hoek YY, Wittekoek ME, Beisiegel U, Kastelein JJ, Koschinsky ML: The apolipoprotein(a) kringle IV repeats which differ from the major repeat kringle are present in variably sized isoforms. *Hum Mol Genet* 1993;2:361-6

12. Kratzin H, Armstrong VW, Niehaus M, Hilschmann N, Seidel D: Structural relationship of an apolipoprotein(a) phenotype (570 kDa) to plasminogen: homologous kringle domains are linked by carbohydrate-rich regions. *Biol Chem* 1987;368:1533-44

13. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, et al: cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987;330:132-7

14. Gabel BR, Koschinsky ML: Analysis of the proteolytic activity of a recombinant form of apolipoprotein(a). *Biochemistry* 1995;34:15777-84

15. Lackner C, Cohen JC, Hobbs HH: Molecular definition of the extreme size polymorphism in apolipoprotein(a). *Hum Mol Genet* 1993;2:933-40

16. Ernst A, Helmhold M, Brunner C, Petho-Schramm P, Armstrong VW, Muller H-J: Identification of two functionally distinct lysine-binding sites in kringle 37 and in kringles 32-36 of human apolipoprotein(a). *J Biol Chem* 1994;270:6227-34

17. Mooser V, Scheer D, Marcovina SM, et al: The apo(a) gene is the major determinant of variation in plasma Lp(a) levels in African Americans. *Am J Hum Genet* 1997;61:402-17

18. Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, Lackner C, Chiesa G, Hobbs HH: Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. *J Clin Invest* 1992;90:52-60

19. Marcovina SM, Zhang ZH, Gaur VP, Albers JJ: Identification of 34 apolipoprotein(a) isoforms: differential expression of apolipoprotein(a) alleles between American blacks and whites. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;191:1192-6

20. Utermann G, Menzel HJ, Kraft HG, Duba HC, Kemmler HG, Seitz C: Lp(a) glycoprotein phenotypes: inheritance and relation to Lp(a) lipoprotein concentrations in plasma. *J Clin Invest* 1987;80:458-65

21. Kraft HG, Linhenhel A, Pang RWC, et al: Frequency distributions of apolipoprotein(a) kringle IV repeat alleles and their effects on lipoprotein(a) levels in Caucasian, Asian, and African populations: the distribution of null alleles is non-random. *Eur J Hum Genet* 1996;4:74-87

22. Marcovina SM, Albers JJ, Jacobs DR Jr, et al: Lipoprotein(a) concentrations and apolipoprotein(a) phenotypes in Caucasians and African Americans: The CARDIA study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1993;13:1037-45

23. Hegele RA, Breckenridge WC, Brunt JH, Connelly PW: Genetic variation in factor VII associated with variation in plasma lipoprotein(a) concentration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1701-6

24. Lindahl G, Maily F, Humphries S, Seed M: Apolipoprotein E phenotype and lipoprotein(a) in familial hypercholesterolemia: implication for lipoprotein(a) metabolism. *Clin Invest* 1994;72:631-8

25. Henriksson P, Angelin B, Berglund L: Hormonal regulation of serum Lp(a) levels: opposite effects after estrogen treatment and orchidectomy in males with prostatic carcinoma. *J Clin Invest* 1992;89:1166-72

26. Soma MR, Osnago-Gadda I, Paoletti R, et al: The lowering of lipoprotein(a) induced by estrogen plus progesterone replacement therapy in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1993;153:1462-8

27. Sacks FM, McPherson R, Walsh BW: Effect of postmenopausal estrogen replacement on plasma Lp(a) lipoprotein concentrations. *Arch Intern Med* 1994; 154:1106-10

28. Albers JJ, Taggart HMc A, Applebaum-Bowden D, Haffner S, Chestnut CH III, Hazzard WR: Reduction of lecithin-cholesterol acyl transferase, apolipoprotein D and Lp(a) lipoprotein with the anabolic steroid stanozolol. *Biochim Biophys Acta* 1984;795:293-6

29. Eden S, Wiklund O, Oscarsson J, Rosen T, Bengtsson BA: Growth hormone treatment of growth hormone-deficient adults results in a marked increase in Lp(a) and HDL cholesterol concentrations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1993; 13:296-301

30. Olivecrona H, Ericsson S, Berglund L, Angelin B: Increased concentrations of serum lipoprotein(a) in response to growth hormone treatment. *BMJ* 1993; 306:1726-27

31. Olivecrona H, Johansson AG, Lindh E, Ljunghall S, Berglund L, Angelin B: Hormonal regulation of serum lipoprotein(a) levels. Contrasting effects of growth hormone and insulin-like growth factor-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:847-49

32. DeBruin TWA, Van Barlinhen H, Van Linde-Sibenius Trip M, Van Vurstde-Vries ASR, Akveld NJ, Erkelens DW: Lipoprotein(a) and apoprotein B plasma concentrations in hypothyroid, euthyroid and hyperthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:121-6

33. Haffner SM, Gruber KK, Aldrete GJ, Morales PA, Stern MP, Tuttle KR: Increased lipoprotein(a) concentrations in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:1156-62

34. Black IW, Wilken DE: Decreases in apolipoprotein(a) after renal transplantation: implications for lipoprotein(a) metabolism. *Clin Chem* 1992;38:353-7

35. Kanno H, Saito E, Fujioka T, Yasugi T: Lipoprotein(a) levels in the nephrotic syndrome. *Intern Med* 1992;31:1004-8
36. Karadi I, Romics L, Palos G, et al: Lp(a) lipoprotein concentration in serum of patients with heavy proteinuria of different origin. *Clin Chem* 1989;35:2121-3
37. Lenzi S, Scanu AM, De Caterina R: Lipoprotein(a) as an atherothrombotic genetic risk factor: epidemiological evidence and possible pathogenetic mechanisms. *G Ital Cardiol* 1996;26:1203-25
38. Borba EF, Santos RD, Bonfa E, Vinagre P, Cossermelli W, Maranhow R: Lipoprotein(a) levels in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994;21:220-3
39. Rantapaa-Dahlqvist S, Wallberg-Jonsson S, Dahlen GH: Lipoprotein(a), lipids and lipoproteins in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991;50:366-70
40. Wang J, Mimuro S, Lahoud R, Trudinger B, Wang XL. Elevated levels of lipoprotein(a) in women with pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:146-9
41. Scanu AM: Atherogenicity of lipoprotein(a): the debate. *Am J Cardiol* 1998;82:26Q-33Q
42. Lippi G, Braga V, Adami S, Guidi G: Modification of serum apolipoprotein A-1, apolipoprotein B and lipoprotein(a) levels after bisphosphonate-induced acute phase response. *Clin Chim Acta* 1998;271:79-87
43. Marcovina SM, Koschinsky ML: Lipoprotein(a) as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998;82:57U-66U
44. Valentine RJ, Kaplan HS, Green R, Jacobsen DW, Myers SI, Clagett GP: Lipoprotein (a), homocysteine, and hypercoagulable states in young men with premature peripheral atherosclerosis: a prospective, controlled analysis. *J Vasc Surg* 1996; 23:53-61
45. Levy PJ, Gonzalez MF, Hornung CA, Chang WW, Haynes JL, Rush DS: A prospective evaluation of atherosclerotic risk factors and hypercoagulability in young adults with premature lower extremity atherosclerosis. *J Vasc Surg* 1996; 23:36-43
46. Pay S, Özcan N, Tokgözoğlu SL: Elevated Lp(a) is the most frequent familial lipoprotein disorder leading to premature myocardial infarction in a country with low cholesterol levels. *Int J Cardiol* 1997, 60:301-5
47. Peng DQ, Zhao SP, Wang JL: Lipoprotein (a) and apolipoprotein E epsilon 4 as independent risk factors for ischemic stroke. *J Cardiovasc Risk* 1999;6:1-6
48. Peynet J, Beaudoux JL, Woimant F, et al: Apolipoprotein(a) size polymorphism in young adults with ischemic stroke. *Atherosclerosis* 1999; 142:233-9
49. Rosengren A, Wilhelmsen L, Eriksson E, Risberg B, Wedel H: Lipoprotein(a) and coronary heart disease: a prospective case-control study in a general population sample of middle-aged men. *BMJ* 1990;301:1248-51
50. Wild SH, Fortmann SP, Marcovina SM: A prospective case-control study of lipoprotein levels and apo(a) size and risk of coronary heart disease in Stanford Five-City Project participants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:239-45
51. Jauhiainen M, Koskinen P, Ehnholm C, et al: Lipoprotein (a) and coronary heart disease risk: a nested case-control study of the Helsinki Heart Study participants. *Atherosclerosis* 1991;89:59-67
52. Alfthan G, Pekkanen J, Jauhiainen M, et al: Relation of serum homocysteine and lipoprotein(a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population-based study. *Atherosclerosis* 1994;106:9-19
53. Kark JD, Sandholzer C, Friedlander Y, Utermann G: Plasma Lp(a), apolipoprotein(a) isoforms and acute myocardial infarction in men and women: a case-control study in the Jerusalem population. *Atherosclerosis* 1993;98:139-51
54. Seed M, Hopplicher F, Reaveley D, et al: Relation of serum lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) phenotype to coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1990;322:1494-9
55. Guo HC, Chapman MJ, Bruckert E, Farrioux JP, DeGennes JL: Lipoprotein Lp(a) in homozygous familial hypercholesterolemia: density profile, particle heterogeneity and apolipoprotein(a) phenotype. *Atherosclerosis* 1991;86:69-83
56. Bostom AG, Gagnon DR, Cupples A, et al: A prospective investigation of elevated lipoprotein(a) detected by electrophoresis and cardiovascular disease in women: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;90:1688-95
57. Srinivasan SR, Dahlen GH, Jarpa RA, Webber LS, Berenson L: Racial (black-white) differences in serum lipoprotein(a) distribution and its relation to parental myocardial infarction in children. Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1991;84:160-7
58. Guyton JR, Dahlen GH, Patsch W, Kautz JA, Gotto AM Jr: Relationship of plasma lipoprotein Lp(a) levels to race and to apolipoprotein B. *Arteriosclerosis* 1985;5:265-72
59. Sorrentino MJ, Vielhauer C, Eisenbart JD, Fless GM, Scanu AM, Feldman T: Plasma lipoprotein (a) protein concentration and coronary artery disease in black patients compared with white patients. *Am J Med* 1992;93:658-62
60. Rath M, Niendorf A, Reblin T, Dietel M, Krebber HJ, Beisiegel U: Detection and quantification of lipoprotein(a) in the arterial wall of 107 coronary bypass patients. *Arteriosclerosis* 1989;9:579-92
61. Bihari-Varga M, Gruber E, Rotheneder M, Zechner R, Kostner G: Interaction of lipoprotein Lp(a) and low-density lipoprotein with glycosaminoglycans from human aorta. *Arteriosclerosis* 1988;8:851-7
62. Beisiegel U, Niendorf A, Wolf K, Reblin T, Rath M: Lipoprotein(a) in the arterial wall. *Eur Heart J* 1990;11(suppl E):174-83

63. **Brown MS, Goldstein JL:** Plasma lipoproteins: teaching old dogmas new tricks. *Nature* 1987;330:113-4
64. **Haberland ME, Fless GM, Scanu AM, Fogelman AM:** Malondialdehyde modification of lipoprotein(a) produces avid uptake by human monocyte-macrophages. *J Biol Chem* 1992;267:4143-51
65. **Bottalico LA, Keesler GA, Fless GM, Tabas I:** Cholesterol loading of macrophages leads to marked enhancement of native lipoprotein(a) and apoprotein(a) internalization and degradation. *J Biol Chem* 1993;268:8569-73
66. **Armstrong VW, Cremer P, Eberle E, et al:** The association between serum Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis. Dependence on serum LDL levels. *Atherosclerosis* 1986;62:249-57
67. **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
68. **Sangrar W, Bajzar L, Nesheim ME, Koschinsky ML:** Antifibrinolytic effect of recombinant apolipoprotein(a) in vitro is primarily due to attenuation of tPA-mediated Glu-plasminogen activation. *Biochemistry* 1995;34:5151-7
69. **Palabrica TM, Liu AC, Aronovitz MJ, Furie B, Lawn RM, Furie BC:** Antifibrinolytic activity of apolipoprotein(a) in vivo: human apolipoprotein(a) transgenic mice are resistant to tissue plasminogen activator-mediated thrombolysis. *Nat Med* 1995;1:256-9
70. **Grainger DJ, Kirschenlohr HL, Metcalfe JC, Weissberg PL, Wade DP, Lawn RM:** The proliferation of human smooth muscle cells is promoted by lipoprotein(a). *Science* 1993;260:1655-8
71. **Kojima S, Harpel PC, Rifkin DB:** Lipoprotein(a) inhibits the generation of transforming growth factor beta: an endogenous inhibitor of smooth muscle cell migration. *J Cell Biol* 1991;113:1439-45
72. **Etingen OR, Hajjar DP, Hajjar KA, Harpel PC, Nachman RL:** Lipoprotein(a) regulates plasminogen activator inhibitor-1 expression in endothelial cells. A potential mechanism in thrombogenesis. *J Biol Chem* 1991;266:2459-65
73. **Levin EG, Miles LA, Fless GM, et al:** Lipoproteins inhibit the secretion of tissue plasminogen activator from human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1994;14:438-42
74. **Poon M, Zhang X, Dunsky KG, Taubman MB, Harpel PC:** Apolipoprotein(a) induces monocyte chemotactic activity in human vascular endothelial cells. *Circulation* 1997;96:2514-9
75. **Rand ML, Sangrar W, Hancock MA, et al:** Apolipoprotein(a) enhances platelet responses to the thrombin receptor-activating peptide, SFLLRN. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1393-9
76. **Liu AC, Lawn RM:** Lipoprotein(a) and atherogenesis. *Teratog Carcinog Mutagen* 1994;4:40-4
77. **Pepin JM, O'Neil JA, Hoff HF:** Quantification of apo(a) and apo B in human atherosclerotic lesions. *J Lipid Res* 1991;32:317-27
78. **Taddei-Peters WC, Butman BT, Jones GR, Venetta TM, Macomber PF, Ransom H:** Quantification of lipoprotein(a) particles containing various apolipoprotein(a) isoforms by a monoclonal antiapo(a) capture antibody and a polyclonal antiapolipoprotein B detection antibody sandwich enzyme immunoassay. *Clin Chem* 1993;39:1382-9
79. **Kottke BA, Bren ND:** A particle concentration fluorescence immunoassay for Lp(a). *Chem Phys Lipids* 1994;67:249-56
80. **Kulkarni KR, Garber DW, Marcovina SM, Segrest JP:** Quantification of cholesterol in all lipoprotein classes by the VAPII method. *J Lipid Res* 1994;35: 159-68
81. **Seman LJ, Jenner JL, McNamara JR, Schaefer EJ:** Quantification of lipoprotein(a) in plasma by assaying cholesterol in lectin-bound plasma fraction. *Clin Chem* 1994;40:400-3
82. **Scanu AM:** Structural basis for the presumptive atherothrombogenic action of lipoprotein(a). *Biochem Pharmacol* 1993;46:1675-80
83. **Utermann G:** Lipoprotein(a). In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7th ed., vol 2. New York: McGraw-Hill, 1995:1887-12
84. **Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z, et al:** Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1995, 36:839-59
85. **Knopp RH, Alagona P, Davidson M, et al:** Equivalent efficacy of a time-release form of niacin (Niaspan) given once-a-night versus plain niacin in the management of hyperlipidemia. *Metabolism* 1998;47:1097-104
86. **Thompson GR, Maher WMG, Matthews S, et al:** Familial hypercholesterolemia regression study: a randomized trial of low-density-lipoprotein apheresis. *Lancet* 1995;345:811-6
87. **Kroon AA, Aengevaeren WRM, van der Werf T, et al:** LDL-apheresis atherosclerosis regression study (LAARS). *Circulation* 1996;93:1826-35