

# The value of lipoprotein(a) as a risk factor and its association with major risk factors in high and low-risk dyslipidemic patients according to Framingham risk scoring system

## Framingham risk skorumasına g6re d6ş6k ve y6ksek riskli dislipidemik hastalarda lipoprotein(A)'nın risk fakt6r6 olarak değeri ve maj6r risk fakt6rleriyle ilişkisi

Bet6l EKİZ BİLİR<sup>1</sup>, B6lent BİLİR<sup>2</sup>, M6mtaz TAKİR<sup>3</sup>

### ABSTRACT

The aim of our study was to evaluate lipoprotein(a) whose plasma levels are mostly under genetic regulation as a risk factor for coronary artery disease in Turkish dyslipidemic patients according to Framingham risk scoring system. Totally 173 high and low-risk dyslipidemic patients according to Framingham risk scoring system were enrolled and association of Lp(a) with major risk factors were studied. At the end of the study, there was not a statistically significant correlation between the Lp(a) level and Framingham risk group. Although there was a statistically significant positive correlation between TG levels and high levels of Lp(a), there were not such a relationship between high levels of Lp(a) and other parameters such as age, sex, HT, DM, smoking status, total cholesterol, HDL cholesterol and LDL cholesterol.

**Key words:** Lipoprotein(a), Dyslipidemia, Framingham risk scoring system

### 6Z

Bu 7alışmadaki amacımız, plazma seviyeleri 7oğunlukla genetik reg6lasyon altında olan Lipoprotein(a)[Lp(a)]'in, T6rk dislipidemik hastalarda koroner arter hastalığı i7in bir risk fakt6r6 olarak kabul edilip edilemeyeceğini Framingham risk skorumasına g6re değerlendirmektir. Framingham risk skorumasına g6re d6ş6k ve y6ksek riskli 173 vaka 7alışmaya alınmış ve Lp(a)'nın diğer maj6r risk fakt6rleriyle ilişkisine bakılmıştır. 7alışma sonucunda Lp(a) d6zeyi ile Framingham risk grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptayamadık. Lipoprotein(a) d6zeyi ile trigliseridler arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki saptanmasına rağmen, cinsiyet, yaş, HT, DM varlığı, sigara kullanımı, total kolesterol, HDL kolesterol ve LDL ile Lp(a) y6ksekliliği arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

**Anahtar kelimeler:** Lipoprotein(a), Dislipidemi, Framingham risk skorumasına sistemi

## GİRİş

Koroner kalp hastalıkları (KKH), d6nyada ve T6rkiye'de mortalite sıralamasında birinci sıradadır<sup>1,2</sup>. Koroner kalp hastalığı ve inmeden oluşan kardiyovask6ler hastalıklar (KVH)'dan birincil korunma 6nlemlerinin, hangi hastada, ne zaman başlatılması gerektiğine dair 7alışmalar "risk fakt6r6" terimini ortaya 7ıkarmıştır. Değiştirilebilir ve değiştirilemez risk fakt6rleri belir-

lenmiş ve değiştirilebilir risk fakt6rlerini ortadan kaldırmak i7in gerekli tedbirlerin vakit kaybetmeksizin alınması 6nerilmiştir. Framingham Kalp 7alışması bu risk fakt6rlerinin tanımında 6nemli rol almıştır<sup>3</sup>. Ancak bilinen klasik risk fakt6rlerine eklenebilecek yeni risk fakt6rleri i7in arayışlar s6rmektedir<sup>4</sup>.

Framingham skoruması koroner kalp hastalığına ait klinik bulgusu olmayan kişilerdeki riski yansıtmakta-

Received: 09.02.2016

Accepted: 23.02.2016

<sup>1</sup>Ministry of Health, Tekirdağ State Hospital, Endocrinology and Metabolism Clinic

<sup>2</sup>Namık Kemal University School of Medicine, Department of Internal Medicine

<sup>3</sup>Ministry of Health İstanbul G6ztepe Education and Training Hospital, Endocrinology and Metabolism Clinics

**Yazışma adresi:** Bet6l Ekiz Bilir, Ministry of Health, Tekirdağ State Hospital, Endocrinology and Metabolism Clinic, Tekirdağ  
**e-mail:** bekiz99@yahoo.com.tr

dır. Bu yüzden, skortlama yalnızca birincil korunmada geçerlidir. Herhangi bir risk faktörünün Framingham toplumundaki kesin değeri diğer tüm toplumlar için de aynı olmayabilir. NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III)'e göre düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) hedeflerinin etkin ana risk faktörleri şunlardır<sup>5</sup>:

1. Yaş (erkeklerde  $\geq 45$  yaş; kadınlarda  $\geq 55$  yaş)
2. Sigara (son 1 ayda en az 1 sigara içmiş olmak)
3. Hipertansiyon (Arter kan basıncı  $\geq 140/90$  mmHg veya antihipertansif ilaç kullanıyor olmak)
4. Düşük HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) düzeyi ( $< 40$  mg/dl) (HDL kolesterolün  $\geq 60$  mg/dl olması negatif bir risk faktörü olarak değerlendirilir.)
5. Ailede erken yaşta KKH öyküsü olması (Birinci derece akrabalarından 55 yaş altı erkek ve 65 yaş altı kadınlarda KKH olması)

Güncellenmiş NCEP-ATP III kılavuzu, koroner ölüm veya ölümcül olmayan MI'dan oluşan majör koroner olayların hesaplanan 10 yıllık riskine bağlı olarak "Yüksek, orta-yüksek, orta-düşük ve düşük" olmak üzere 4 risk kategorisi tanımlar.

Lp(a), LDL'nin çevresinde yerleşmiş Apo-B100'e bir disülfid bağıyla bağlanan glikoprotein yapıda, plazminojenle ciddi bir aminoasit sıralanma homolojisine sahip apolipoprotein(a) [Apo(a)]'dan oluşmaktadır<sup>6</sup>. Bu yapısal benzerlik nedeniyle, endotelial hücre yüzeyine ve fibrine bağlanmada plazminojenle yarıştığı ve böylece fibrin yıkımını engellediği düşünülmektedir.

Lipoprotein(a) lipid transportu ve pıhtılaşma sistemi gibi iki önemli alanda görev yapmaktadır. İşte bu yüzden, Lp(a)'nın tromboz ve aterosklerozda rol alıp, dislipidemi ile koroner kalp hastalıkları (KKH) arasındaki bağlantıda etkin olduğu düşünülmüştür<sup>7</sup>. Lp(a) daha aterojenik proinflamatuvar okside fosfolipidleri taşımakta olup, inflamatuvar hücrelerin damar duvarına göçüne ve düz kas proliferasyonuna yol açar<sup>8-10</sup>. Hayvan çalışmaları Lp(a)'nın aterosklerotik hasara plak boyutunu, inflamasyonu, instabiliteyi ve düz kas hücre büyümesini arttırarak doğrudan katkı sağladığını ortaya koymuştur<sup>11</sup>.

Lp(a) serum düzeylerinin apo(a)'nın sentez hızına bağlı olup, büyük ölçüde apo(a) geni ile belirlendiği ve bu nedenle kalıtsal bir geçiş olduğu düşünülmektedir<sup>12</sup>. Elektroforetik yöntemlerle ölçülen total Lp(a)  $\geq 30$  mg/dl değeri KKH için artmış riski temsil etmektedir. Total Lp(a)'nın 30 mg/dl ve üzeri olması, diğer risk faktörlerinin varlığına da bağlı olarak, KKH riskini 2-6 kat arttırmaktadır<sup>13-16</sup>.

Lp(a) konsantrasyonunun yaklaşık %90'ı genetik düzenleme altındadır<sup>17</sup>. Akut faz yanıtı, kontrolsüz diyabet, karaciğer yetersizliği, böbrek ve LDL reseptör genindeki defektlerin bu lipoprotein metabolizmasını etkilediği bilinmektedir<sup>18</sup>.

Plazmadaki Lp(a) konsantrasyonu yaşla birlikte hafifçe artar ve siyahlarda beyazlara göre yüksektir<sup>19</sup>. Lp(a) düzeyi diğer lipoproteinlerden farklı olarak kilo, yaş, cinsiyet, diyet, kilo kaybı, egzersiz gibi yaşam tarzı değişikliklerinden ve sigara kullanımından daha az etkilenir<sup>20</sup>. Lp(a)'nın MI ve inme sonrasında da serum düzeylerinin arttığı bildirilmiştir<sup>21</sup>.

Ülkemizin de içinde bulunduğu 2010'da yayınlanan çok merkezli Avrupa Ateroskleroz Birliği konsensus raporunda erken KVH geçiren, ailesel hiperkolesterolemisi, ailesinde erken KVH öyküsü, ailesinde yüksek Lp(a) öyküsü olan ve statin tedavisine rağmen, yineleyen KVH geçiren hastalarla, Avrupa kılavuzlarına göre 10 yıllık ölümcül KVH riski %3'ten, Amerika kılavuzlarına göre 10 yıllık ölümcül olan veya olmayan KKH riski %10'dan fazla olan orta veya yüksek KVH/KKH risk altındaki vakalar Lp(a) düzeyleri açısından taranmalıdır. Bunlardan 50 mg/dl (beyaz ırkta 80. persantile denk gelen düzey) üzeri vakalar tedavi edilmelidir<sup>22</sup>.

Bu çalışmanın amacı, Framingham Risk Skortlama Sistemi'ne göre yüksek ve düşük riskli oldukları saptanan Türk vakalardaki Lp(a) kan düzeylerine bakarak, Türkiye'de bir risk faktörü olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceğini ve majör risk faktörleriyle arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma hastanemiz yerel etik kurulunca onanmış olup, hastalardan Helsinki Bildirgesi doğrultusunda bilgilendirilmiş onamları alınmıştır.

Ekim 2005-Şubat 2006 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merdivenköy İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran uygun vakaların 12 saatlik açlıkta lipid profilleri çalışılmıştır. Vakalardan nefrotik sendrom, kontrolsüz hipotiroidizm, karaciğer yetersizliği, hepatobiliyer hastalık, böbrek yetersizliği, geçirilmiş KVH öyküsü olan ve glukokortikoid, oral kontraseptif/hormon replasman tedavisi, lipid düşürücü tedavi ve bağımlılık düzeyinde alkol kullananlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Yaş, hipertansiyon, aile öyküsü, sigara içimi sorgulanarak ve HDL düzeyleri göz önüne alınarak NCEP-ATP III'e göre dislipidemik olduğu saptanan vakaların 10 yıllık KKH riski Framingham Risk Skorum Sistemi'ne göre hesaplanmıştır<sup>5</sup>. 0-1 majör risk faktörü taşıyan vakalar "düşük riskli"; 2 ve üzeri majör risk faktörü taşıyan vakalardan, hesaplanan Framingham Risk Skoru % 20 üzeri bulunanlarla tüm diyabetik hastalar "yüksek riskli" olarak kabul edilmiş ve çalışmaya alınmıştır<sup>23</sup>. Framingham Risk Skoru %10-20 olan "orta-yüksek risk"li vakalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Lipoprotein(a) düzeyleri Marmara Üniversitesi Merkez Laboratuvarındaki Dade Behring cihazı ile ölçülmüştür. Tam heparinize plazma veya serum santrifüje edildikten sonra, BN Prospec serum kullanılarak partikülle-güçlendirilmiş immünonefelometrik yöntemle değerlendirme yapılarak sonuçlar mg/dl olarak verilmiştir. Trigliserid, total kolesterol, HDL ölçümleri 5200 AU Olympus marka otoanalizörde fotometrik olarak, T.C. S.B. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merdivenköy Poliklinikleri Biyokimya Laboratuvarında yapılmış ve sonuçları mg/dl olarak verilmiştir. LDL değerleri ise Friedewald formülü ile hesaplanmıştır<sup>24</sup>.

## İstatistiksel İncelemeler:

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizlerinde "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0" programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlara (Ortalama, Standart sapma) ek olarak niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Student t testi; niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi ve Fisher's Exact ki-kare testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık ise p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Framingham Risk Skorum Sistemine göre düşük (62 kadın, 8 erkek toplam 70 vaka) veya yüksek (59 kadın, 44 erkek toplam 103 vaka) risk grubuna giren yaşları 31-80 arasında değişen, yaş ortalaması 54,03 (±9,07) olan 121 kadın ve 52 erkek (toplam 173 vaka) çalışmaya dâhil edilmiştir. Risk faktörlerinin cinsiyete göre

**Tablo 1. Risk faktörlerinin cinsiyete göre dağılımı.**

Risk faktörü						
Cinsiyet	Kadın		Erkek		Total (sayı)	
Yaş ortalaması (± SD)	52,84	56,79	52,84	56,79	54,03	54,03
	(± 8,54)	(± 9,72)	(± 8,54)	(± 9,72)	(± 9,07)	(± 9,07)
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
	121	69,9	52	30,1	173	
Sigara						
İçenler	24	19,8	17	32,6	41	23,7
İçmeyenler	97	80,1	35	67,3	132	76,3
Hipertansiyon						
Yok	72	59,5	23	44,2	95	54,9
Var	49	40,5	29	55,8	78	45,1
Aile öyküsü						
Yok	106	87,6	43	82,7	149	86,1
Var	15	12,4	9	17,3	24	13,9
Diyabetes mellitus						
Yok	70	57,9	25	48,1	95	54,9
Var	51	42,1	27	51,9	78	45,1
Risk faktörü olarak HDL						
HDL ≥ 60 mg/dl	30	24,8	7	13,5	37	21,4
40 ≤ HDL < 60 mg/dl	73	60,3	27	51,9	100	57,8
HDL < 40 mg/dl	18	14,9	18	34,6	36	20,8

dağılımı Tablo 1’de belirtilmiştir. Lp(a)’nın diğer risk faktörleri ile ilişkisi Tablo 2 ve 3’te verilmiştir.

**Tablo 2. Lipoprotein(a) düzeyi ile yaş ve lipidlerin ilişkisi.**

	Lp(a)	
	r	p
Yaş	0,109	0,152
Trigliserit	0,149	0,050*
Total Kolesterol	-0,019	0,809
HDL	-0,146	0,055
LDL	-0,020	0,796

r: Pearson korelasyon testi

Lipoprotein(a) düzeyi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Kadın vakalarda Lp(a) düzeyinin 30 ve üzerinde olma oranı %28,1 iken, erkek vakalarda bu oran % 40,4’tür ( $p>0,05$ ).

Lipoprotein(a) düzeyi ile yaş, total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Lipoprotein(a) düzeyi ile HDL düzeyi arasında negatif yönde; %14,6 düzeyinde bir korelasyon olup, bu ilişki anlamlılığa yakın olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Lipoprotein(a) düzeyi ile trigliserid düzeyi arasında pozitif yönde; %14,9 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır ( $p=0,05$ ).

**Tablo 3. Risk faktörlerine göre Lipoprotein(a) değerlendirilmesi.**

		Lipoprotein(a)				Test ist.; p
		< 30 mg/dl		≥ 30 mg/dl		
		n	%	n	%	
Framingham Risk Grubu	Düşük Risk	49	70,0	21	30,0	$\chi^2:0,174$ p:0,676
	Yüksek Risk	69	67,0	34	33,0	
Risk Faktörü Olarak Yaş	K<55, E< 45	60	73,2	22	26,8	$\chi^2:1,770$ p:0,183
	K≥55, E≥45	58	63,7	33	36,3	
Risk Faktörü Olarak HDL (mg/dl)	HDL≥60	24	64,9	13	35,1	$\chi^2:8,495$ p:0,014*
	40≤HDL<60	76	76,0	24	24,0	
	HDL<40	18	50,0	18	50,0	
Sigara	Var	32	78,0	9	22,0	$\chi^2:0,174$ p:0,676
	Yok	86	65,2	46	34,8	
Diyabet	Var	54	69,2	24	30,8	$\chi^2:0,069$ p:0,794
	Yok	64	67,4	31	32,6	
Hipertansiyon	Var	48	61,5	30	38,5	$\chi^2:2,914$ p:0,088
	Yok	70	73,7	25	26,3	
Aile Hikayesi	Var	17	70,8	7	29,2	$\chi^2:0,089$ p:0,766
	Yok	101	67,8	48	32,2	

$\chi^2$ : Ki-kare testi, \* $p<0.05$  düzeyinde anlamlı

Lipoprotein(a) düzeyi ile Framingham risk grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Düşük risk grubundaki vakalarda Lp(a) düzeyinin 30 ve üzerinde olma oranı % 30 iken, yüksek risk grubundaki vakalarda bu oran %33’tür.

Lipoprotein(a) düzeyi ile risk faktörü olarak yaşın arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Bununla birlikte 55 yaş ve üzeri kadın vakalar ile 45 yaş ve üzeri erkek vakalarda Lp(a) düzeyinin 30 ve üzerinde olma oranının (%36,3), 55 yaş altı kadın vakalar ile 45 yaş altı erkek vakalarda Lp(a) düzeyinin 30 ve üzerinde olma oranından (%26,8) daha yüksek oluşu dikkat çekicidir.

Lipoprotein(a) düzeyi ile risk faktörü olarak HDL düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p<0,05$ ). HDL düzeyi 40’ın altında olan vakalardaki Lp(a) düzeyinin 30 ve üzerinde olma oranı (%50), HDL düzeyi 60 ve üzerinde (%35,1) ve 40 ile 60’ın altı arasında (%24) olan vakalardaki Lp(a) düzeyinin 30 ve üzerinde olma oranlarından anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Lipoprotein(a) düzeyi ile sigara kullanımı, diyabet durumu, aile öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (tüm p’ler  $>0,05$ ). Lp(a) düzeyinin 30 ve üzerinde olma oranı sigara kullanan-

larda %22, kullanmayanlarda %34,8, diyabetli vakalarda %30,8, diyabeti olmayan vakalarda %32,6, aile öyküsü olanlarda %29,2, olmayanlarda ise %32,2'dir.

Lipoprotein(a) düzeyi ile hipertansiyon varlığı arasında anlamlılığa yakın olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Öyle ki hipertansiyonu olan vakalarda Lp(a) düzeyinin 30 ve üzerinde olma oranının (%38,5); hipertansiyonu olmayan vakalarda Lp(a) düzeyinin 30 ve üzerinde olma oranından (%26,3) daha yüksek oluşu dikkat çekicidir.

## TARTIŞMA

Biz bu çalışmada, Lp(a)'nın klinik etkinliği ispatlanmış bir risk skorlama sistemi olan Framingham Risk Skorlama Sistemi'ne göre yüksek ve düşük riskli oldukları hesaplanan vakalardaki düzeylerine bakarak Türkiye'de bir risk faktörü olarak değerlendirilebilirliğini ve majör risk faktörleriyle arasındaki ilişkiyi araştırmak istedik.

Lp(a) ile ateroskleroz ilişkisi birçok çalışmada araştırılmış ve MI ile KKH'a bağlı ölüm için risk oluşturduğu gösterilmiştir. Ancak prospektif çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Prospektif "Iceland çalışması"na göre yüksek Lp(a) seviyelerinin MI gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiş, ancak bir diğer prospektif çalışma olan ve orta yaşlı erkeklerle yapılan "Helsinki Heart Study" sonuçları bu bulguyu desteklememiştir<sup>25</sup>.

Nascetti ve ark.'nca<sup>26</sup> yayınlanan 1319 vakalık "Brisighella Çalışması", Lp(a) ile KVH ve diğer risk faktörlerinin ilişkisini araştırmıştır. Bu çalışmanın sonucunda, Lp(a) seviyelerinde, her iki cinsiyet için de KVH ve kontrol grubunda, HT, obezite ve DM gibi diğer risk faktörleri göz önüne alındığında bile, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Araştırmacılar buldukları sonuçlardan yola çıkarak, Lp(a)'nın KVH için bağımsız ve prediktif bir risk faktörü olarak kabul edilemeyeceği yorumunda bulunmuşlardır.

Lp(a) ile KKH ilişkisini inceleyen ve 10 yıl ortalama izlem süresi olan, prospektif 27 çalışmanın meta-analizinde, katılımcılar bazal Lp(a) değerlerine göre

üç gruba ayrılmışlardır. Populasyon bazlı 18 çalışmanın değerlendirilmesinde, en yüksek değerli grubun KKH riskinin, en alt değerli gruba göre %70 fazla olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, klasik vasküler risk faktörleri ile plazma Lp(a) arasında kuvvetli bir korelasyon bulunmamıştır<sup>27</sup>.

Günümüzde yeni bir kardiyovasküler risk faktörü kabul edilen Lp(a) ile ilgili 2009'da yayınlanan, üç büyük çalışmanın katılımcılarının değerlendirildiği bir çalışmada ise artmış Lp(a) ile artmış MI riski arasında sebepsel bir ilişki olduğu ortaya konmuştur<sup>22,28</sup>. ATP-III kılavuzuna göre ise Lp(a) KVH için gün geçtikçe önem kazanan, lipid risk faktörlerindedir<sup>29</sup>. Mellwig ve ark.'nın<sup>30</sup> bir raporunda, çok yüksek Lp(a) düzeylerinin KKH gelişimi ve ciddiyetini arttırdığı ortaya konmuştur. Yüz yirmi altı bin altı yüz otuz dört kişinin değerlendirildiği bir başka analizde ise Lp(a) değeri ile KKH arasında devamlı bir ilişki olduğu, bu ilişkinin diğer lipid fraksiyonları ve ispatlanmış risk faktörleri ile düzeltildikten sonra bile devam ettiği belirtilerek KKH için bağımsız bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür. Ancak Lp(a)'nın non-HDL kolesterolün öngörücü gücünün ancak 1/4'ine sahip olduğu ve bu nedenle de orta güçte bir koroner risk faktörü olduğu belirtilmiştir<sup>31</sup>.

Framingham çalışmasında, Lp(a) yüksekliği yüksek LDL veya düşük HDL ile benzer oranlarda KKH risk yükselmesine neden olmuşken, bu yükselmenin sigara kullanımı veya diyabetlilerde görülen risk artışından daha az olduğu gözlemlenmiştir<sup>14</sup>. ATP-III kılavuzu temel alındığında, Lp(a) KVH için gittikçe önem kazanan lipid risk faktörlerinden biridir<sup>29</sup>. NHLBI'nın bir raporunda, NCEP kılavuzlarına göre, Amerika'da KKH gelişimi açısından yüksek riskli bireylerin %37'sinde serum Lp(a) düzeyleri yüksek iken, düşük riskli bireylerin ancak %14'ünde Lp(a) düzeyleri yüksek hesaplanmıştır<sup>32</sup>. "Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)" çalışmasında diğer lipidlerden bağımsız istatistiksel anlamlılığı ortaya konmuş olsa da ölçüm maliyeti, diğer lipid risk faktörlerine Lp(a)'nın eklenmesinin KKH öngörüsüne getireceği ekstra kazancın henüz ciddi boyutlarda olmaması, doğrudan terapötik girişimin henüz var olmaması, yükselmiş Lp(a) düzeyinin teda-

visinin ileride oluşacak kardiyovasküler olayları kesin azalttığına dair geçerli veri olmaması nedeniyle, Lp(a) ölçümünün klinikte kullanımının günümüz şartlarında iyice sorgulanması gerektiği bir gerçektir<sup>33</sup>.

Büyük bir meta-analizde, Lp(a) kitle ünitesi ile belirlenen Lp(a) konsantrasyonlarının çalışmalar arasında ciddi farklılıklar gösterdiği ve bu yüzden ölçüm standardizasyonunun gerekliliği ortaya konmuştur<sup>34</sup>. On dört prospektif çalışmanın 12'sinde başlangıç Lp(a) konsantrasyonlarının daha sonra KKH gelişen hastalarda gelişmeyenlere oranla daha yüksek olduğu ortaya çıkmış, ancak bu etkinin büyüklüğü çalışmalar arasında farklılık göstermiştir. Bu farklılığın örneklerin depolandığı ısının farklı olmasından kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür.

Yüz yetmiş üç dislipidemi vaka ile yapılan bu çalışmada, cinsiyet, yaş, sigara kullanımı, DM, HT varlığı, total kolesterol ve LDL ile Lp(a) yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bulgularımızın ortaya çıkardığı Lp(a) düzeyi ile HDL düzeyleri arasında saptanan istatistiksel anlamlılığa kavuşmayan negatif yöndeki ilişki; Lp(a) düzeyi ve bir risk faktörü olarak HDL arasındaki istatistiksel anlamlı ilişki ile birleştirildiğinde klinik açıdan önem kazanabilir. Yalnızca dislipidemi vakaların alındığı çalışmamızda saptadığımız Lp(a) düzeyi ile trigliseridler arasındaki pozitif yöndeki ilişki, sağlıklı kişilerin de dâhil olduğu genel toplum bazlı daha büyük ölçekli bir çalışma ile desteklenmek gereksinimi doğurur.

Framingham Risk Skorum Sistemine göre yüksek riskli vakaların, ileride KVH geçirme riski yüksek vakalar olduğu ve bu vakaların Lp(a) düzeylerinin yüksek olabileceği varsayımından yola çıkarak planladığımız bu çalışmada, risk grubu ile Lp(a) yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bunun bazı nedenleri olabilir. Birincisi, çalışmaya yalnızca dislipidemi vakaları alıp lipid profilleri normal kişileri çalışma dışı bıraktığımızdan, aterosklerotik süreci başlamış olma ihtimali zaten yüksek vakalarımızda Lp(a)'nın aterosklerotik gücü maskelenmiş olabilir. İkincisi, kullandığımız Lp(a) ölçüm metodu, total Lp(a) kitlesini ölçmekte olup apo(a) boyut heterojenitesini saptayamamakta-

dır. Lp(a)'nın risk faktörü olarak değerlendirilemeyeceği sonucu çalışma kitimizin ateroskleroz açısından daha riskli olduğu bilinen küçük boyutlu apo(a)'nın oranını saptayamamasına bağlı olabilir. Allele veya izoforma özel kitlerin kullanımının Lp(a)'nın risk faktörü olarak değerlendirilmesinde özellikle erkeklerde daha tanımlayıcı olabileceği yapılan geniş ölçekli çalışmalarda zaten ortaya çıkmış bir gerçektir<sup>35,36</sup>. Üçüncüsü herhangi bir risk faktörünün Framingham toplumdaki mutlak riski, diğer tüm toplumlar için geçerli olmayabilir. Bu nedenle Türk toplumunda yaptığımız bu çalışmanın Framingham çalışması ile arasındaki uyumsuzluk zaten genetik kontrol altındaki bu belirtecin ırk farkına da bağlı olabilir.

Çalışmamızın vaka sayısı 173 ile sınırlı olduğundan sonuçlarımızın daha geniş sayılı, izoforma hassas yöntemlerle çalışılacak, daha büyük çalışmalarla teyit edilmesi gerekliliği göz ardı edilemez.

## KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: World Health Organization 2011 Contract No.: ISBN: 978 92 4 156422 9.
2. Onat A, Murat SN, Çiçek G, et al. Regional distribution of all-cause mortality and coronary disease incidence in Turkey: findings of Turkish Adult Risk Factor survey 2010. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2011;39:263-8. <http://dx.doi.org/10.5543/tkda.2011.01446>
3. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health* 1951;41:279-81. <http://dx.doi.org/10.2105/AJPH.41.3.279>
4. Pahor M, Elam MB, Garisson RJ, et al. Emerging noninvasive biochemical measures to predict cardiovascular risk. *Arch Intern Med* 1999;159:237-45. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.159.3.237>
5. National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. *Circulation* 2002;106:3143-234.
6. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang W-J, et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987;330:132-7. <http://dx.doi.org/10.1038/330132a0>
7. Rajappa M, Sridhar MG, Balachander J, Sethuraman KR. Lipoprotein (a) and comprehensive lipid tetrad index as a marker for coronary artery disease in NIDDM patients in South India. *Clin Chim Acta* 2006;372:70-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2006.03.019>
8. Gouni-Berthold I, Berthold HK. Lipoprotein(a): current pers-

- pectives. *Curr Vasc Pharmacol* 2011;9:682-92.  
<http://dx.doi.org/10.2174/157016111797484071>
9. Tsimikas S, Witztum JL. The role of oxidized phospholipids in mediating lipoprotein(a) atherogenicity. *Curr Opin Lipidol* 2008;19:369-77.  
<http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0b013e328308b622>
  10. Ichikawa T, Unoki H, Sun H, et al. Lipoprotein(a) promotes smooth muscle cell proliferation and dedifferentiation in atherosclerotic lesions of human apo(a) transgenic rabbits. *Am J Pathol* 2002;160:227-36.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64366-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64366-0)
  11. Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a) should be taken much more seriously. *Biomark Med* 2009;3:439-41.  
<http://dx.doi.org/10.2217/bmm.09.57>
  12. Rader DJ, Cain W, Zech LA, et al. Variation in lipoprotein(a) concentrations among individuals with the same apolipoprotein(a) isoform is determined by the rate of lipoprotein(a) production. *J Clin Invest* 1993;91:443-7.  
<http://dx.doi.org/10.1172/JCI116221>
  13. 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.  
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.1995.03530220037029>
  14. Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL, et al. Elevated plasma lipoprotein(a) and premature coronary heart disease in men aged 55 years and younger. A prospective study. *JAMA* 1996;276:544-8.  
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.1996.03540070040028>
  15. Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, et al. Lipoprotein(a) interactions with lipid and nonlipid risk factors in early familial coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2783-92.  
<http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.17.11.2783>
  16. Hopkins PN, Hunt SC, Schreiner PJ, et al. Lipoprotein(a) interactions with lipid and non-lipid risk factors in patients with early onset coronary artery disease: results from the NHLBI Family Heart Study. *Atherosclerosis* 1998;141:333-45.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9150\(98\)00174-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9150(98)00174-9)
  17. Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, et al. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. *J Clin Invest* 1992;90:52-60.  
<http://dx.doi.org/10.1172/JCI115855>
  18. Maeda S, Abe A, Seishima M, et al. Transient changes of serum lipoprotein(a) as an acute phase protein. *Atherosclerosis* 1989;78:145-50.  
[http://dx.doi.org/10.1016/0021-9150\(89\)90218-9](http://dx.doi.org/10.1016/0021-9150(89)90218-9)
  19. Sorrentino MJ, Vielhauer C, Eisenbart JD, et al. Plasma lipoprotein (a) protein concentration and coronary artery disease in black patients compared with white patients. *Am J Med* 1992;93:658-62.  
[http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(92\)90199-L](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(92)90199-L)
  20. Brewer H. Effectiveness of diet and drugs in the treatment of patients with elevated Lp(a) level. In Scanu A, editor: *Lipoprotein(a)*. Orlando, FL: Academic Press, 1990:211.  
<http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-620990-7.50018-8>
  21. Mbewu AD, Durrington PN. Lipoprotein(a): structure properties and possible involvement in thrombogenesis and atherogenesis. *Atherosclerosis* 1990;85:1-14.  
[http://dx.doi.org/10.1016/0021-9150\(90\)90177-K](http://dx.doi.org/10.1016/0021-9150(90)90177-K)
  22. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844-53.  
<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehq386>
  23. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.  
<http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000133317.49796.0E>
  24. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of preparative ultracentrifugate. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
  25. 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.  
[http://dx.doi.org/10.1016/0021-9150\(91\)90007-P](http://dx.doi.org/10.1016/0021-9150(91)90007-P)
  26. Nascetti S, D'Addato S, Pascarelli N, et al. Cardiovascular disease and Lp(a) in the adult population and in the elderly: the Brisighella study. *Riv Eur Sci Med Farmacol* 1996;18:205-12.
  27. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000;102:1082-5.  
<http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.102.10.1082>
  28. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 2009;301:2331-9.  
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.801>
  29. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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.  
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>
  30. Mellwig KP, Schatton C, Biermann B, et al. Lipoprotein(a): influence on cardiovascular manifestation. *Clin Res Cardiol Suppl* 2015;10:33-8.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s11789-015-0072-2>
  31. Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, Kaptoge S, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009;302:412-23.  
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1063>
  32. 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.  
<http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2003.023689>
  33. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2001;104:1108-13.  
<http://dx.doi.org/10.1161/hc3501.095214>
  34. Craig WY, Neveux LM, Palomaki GE, et al. Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic heart disease: metaanalysis of prospective studies. *Clin Chem* 1998;44:2301-6.
  35. Wu HD, Berglund L, Dimayuga C, et al. High lipoprotein(a) levels and small apolipoprotein(a) sizes are associated with endothelial dysfunction in a multiethnic cohort. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1828-33.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2003.08.066>
  36. Paultre F, Pearson TA, Weil HFC, et al. High levels of Lp(a) with a small apo(a) isoform are associated with coronary artery disease in African American and white men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2619-24.  
<http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.20.12.2619>