

Λιποπρωτεΐνη (α) και καρδιαγγειακή νόσος

Α.Κ. Παπαζαφειροπούλου
Ι. Παπαγεωργίου
Σ.Ι. Παππάς

Περίληψη

Η λιποπρωτεΐνη (α) [Lp(a)] ανακαλύφθηκε από τον Kare Berg το 1963. Το ενδιαφέρον για τις δράσεις της Lp(a) έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια, καθώς έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ υψηλών επιπέδων πλάσματος της Lp(a) στεφανιαίας νόσου και εγκεφαλικών αγγειακών επεισοδίων. Πολυάριθμες μελέτες ασθενών-μαρτύρων έχουν επιβεβαιώσει ότι η Lp(a) αποτελεί παράγοντα κινδύνου για πρόωρη καρδιαγγειακή νόσο. Διάφορες προσεγγίσεις έχουν προταθεί για την αντιμετώπιση των υψηλών επιπέδων Lp(a) πλάσματος με κυριότερες τη χρήση φιμπρατών, νιασίνης και άσκησης χωρίς, ωστόσο, να αποτελούν θεραπευτική επιλογή μέχρι σήμερα. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να συνοψίσει τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των υψηλών επιπέδων της Lp(a) και της καρδιαγγειακής νόσου καθώς και των κλινικών επιπτώσεών της.

Εισαγωγή

Είναι γνωστό ότι η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί μία από τις κυριότερες αιτίες θνησιμότητας παγκοσμίως παρά τις συνεχιζόμενες προσπάθειες αντιμετώπισής της που αφορούν τόσο αλλαγές στον τρόπο ζωής όσο και φαρμακευτικές παρεμβάσεις που στοχεύουν στους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως είναι η αρτηριακή υπέρταση και τα αυξημένα επίπεδα της LDL (low density lipoprotein) -χοληστερόλης πλάσματος. Παρά την επιθετική αντιμετώπιση των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και την επίτευξη των θεραπευτικών στόχων σε μεγάλο ποσοστό ασθενών, η επίπτωση της στεφανιαίας νόσου δεν έχει μειωθεί αναλόγως, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι υπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου πέραν των κλασικών. Οι παράγοντες αυτοί αποτελούν αθροιστικά τον ονομαζόμενο «υπολειπόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο». Στους παράγοντες αυτούς ανήκουν και τα υψηλά επίπεδα της λιποπρωτεΐνης (α) [Lipoprotein (a), Lp(a)]¹.

Η Lp(a) αποτελείται από ένα μόριο LDL-χοληστερόλης που είναι ενωμένο με ομοιοπολικό δεσμό με μία γλυκοπρωτεΐνη, την απολιποπρωτεΐνη α¹. Η Lp(a) παράγεται αποκλειστικά από το ήπαρ και στον καταβολισμό της φαίνεται να συμμετέχει ο νεφρός². Η Lp(a), όπως και η LDL-χοληστερόλη, αποτελείται από εστέρες χοληστερόλης, φωσφολιπίδια και τριγλυκερίδια καθώς

**Γ' Παθολογικό Τμήμα &
Διαβητολογικό Κέντρο**
Γ.Ν. Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων»
Πειραιάς

και από επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες 80-90 αμινοξέων διαταγμένων σε τριτοταγή δομή^{1,3}. Τα επίπεδα πλάσματος της Lp(a) ποικίλλουν μεταξύ των ατόμων και καθορίζονται κυρίως από πολυμορφισμούς στο γονίδιο LPA που εδράζεται στο χρωμόσωμα 6 και κωδικοποιεί την απολιποπρωτεΐνη A (APO-A)⁴. Τα επίπεδα της Lp(a) στο αίμα σχετίζονται αντίστροφα με τον αριθμό των αλληλουχιών αμινοξέων (kringle IV repeats) στο μόριο της A (APO-A). Ο αριθμός αυτός μπορεί να ποικίλλει από 10 έως και άνω των 50. Τα ελαφρότερα μόρια είναι και τα πλέον αθηρογόνα^{4,5}.

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να συνοψίσει τα πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την ύπαρξη αιτιολογικής σχέσης μεταξύ των αυξημένων επιπέδων Lp(a) και του κινδύνου ισχαιμικής καρδιοπάθειας εστιάζοντας στα αποτελέσματα τόσο επιδημιολογικών όσο και πειραματικών μελετών.

Σύνθεση και μεταβολισμός της Lp(a)

Το ήπαρ είναι το κύριο μέρος της σύνθεσης της Lp(a)^{6,7}. Η σύνθεση της Lp(a) γίνεται σε 2 βήματα⁸: το πρώτο περιλαμβάνει μη ομοιοπολικές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στην APO-A και στην απολιποπρωτεΐνη B (APO-B) – και το δεύτερον το σχηματισμό δισουλφιδικού δεσμού μέσω συγκεκριμένων αλληλουχιών αμινοξέων⁹⁻¹⁵. Η συγκέντρωση της Lp(a) στο πλάσμα ποικίλλει μεταξύ των ατόμων καθώς είναι το αποτέλεσμα της έκφρασης του APO-A γονιδίου για το οποίο έχουν εντοπιστεί περισσότερα από 100 αλληλία^{16,17}.

Ο ρυθμός σχηματισμού της Lp(a) επιδρά στα επίπεδά της στο πλάσμα περισσότερο από ό,τι ο καταβολισμός της¹⁸. Οι White και συν., χρησιμοποιώντας ηπατοκύτταρα μπαμπούνιου, έδειξαν ότι ο ρυθμός παραγωγής της Lp(a) καθορίζεται από την ικανότητα των μορίων της να αποδεσμεύονται από το ενδοπλασματικό δίκτυο¹⁷. Ο καταβολισμός της Lp(a) γίνεται πρωτίστως στο ήπαρ, αλλά οι μηχανισμοί που εμπλέκονται σε αυτόν δεν είναι πλήρως γνωστοί^{19,20}. Τέλος, τα μακροφάγα έχουν την ικανότητα να φαγοκυτταρώνουν την Lp(a), μέσω ειδικών υποδοχέων, γεγονός που θα μπορούσε να εξηγήσει τον παθογενετικό ρόλο της Lp(a) στην αθηρογένεση²¹.

Lp(a): μια αθηρογόνος και θρομβογόνος λιποπρωτεΐνη

Αρκετές κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα αυξημένα επίπεδα της Lp(a) στο πλάσμα (>30

mg/dl) αποτελούν έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, πρόωρης καρδιαγγειακής νόσου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και επαναστένωσης μετά από αγγειοπλαστική, με παρόμοια επίπτωση σε άντρες και γυναίκες²²⁻²⁸.

Έχει βρεθεί ότι η Lp(a) ασκεί επίδραση σε αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, στην εξαρτώμενη από το μονοξειδίο του αζώτου αγγειοδιαστολή και στην ισορροπία μεταξύ πηκτικών και αντιπηκτικών παραγόντων των τοιχωμάτων των αιμοφόρων αγγείων²⁹, επηρεάζοντας τις λειτουργίες του ενδοθηλίου των αγγείων³⁰.

Η Lp(a) έχει παρόμοια δομή με το μόριο του πλασμινογόνου (ομολογία, homology) με αποτέλεσμα τον συναγωνισμό των δύο μορίων για τη θέση σύνδεσης στο αγγειακό τοίχωμα. Το γονίδιο της Lp(a) προέρχεται από διπλασιασμό του γονιδίου του πλασμινογόνου. Η αυξημένη σύνδεση του μορίου της Lp(a) στη θέση αυτή, όταν τα επίπεδά της είναι αυξημένα, ελαττώνει την παραγωγή πλασμίνης και κατά συνέπεια την ινωδόλυση. Επίσης η Lp(a) διεγείρει την παραγωγή του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (plasmigen activator inhibitor-1, PAI-1) που συντίθεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων και τα μακροφάγα^{31,32}. Ο PAI-1 είναι γνωστό ότι μειώνει τη δραστηριότητα του ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου, μπλοκάροντας την ενεργοποίηση του πλασμινογόνου και τη διάσπαση του ινώδους. Αυτά καθιστούν την Lp(a) θρομβογόνο παράγοντα. Με αυτό τον τρόπο, η Lp(a) αναστέλλει την ινωδόλυση, εμποδίζοντας τη διαδικασία της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου και, μέσω της διέγερσης του PAI-1, επιτρέποντας την παραμονή του θρόμβου, ευοδώνοντας τη θρομβωτική διαδικασία³².

Αρκετές μελέτες^{33,34} έδειξαν ότι τα μόρια της Lp(a) που συσσωρεύονται στο ενδοθήλιο, προκαλούν την έκκριση χημειοτακτικών ουσιών και τη συσσώρευση των μονοκυττάρων ευοδώνοντας την αθηροσκληρωτική διαδικασία²⁶. Αυτά τα μόρια της Lp(a) οξειδώνονται και φαγοκυτταρώνονται ταχέως από τα μακροφάγα σε σύγκριση με τις άλλες λιποπρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένης της LDL-χοληστερόλης³⁵⁻³⁷. Επιπλέον, η αθηρωματική διαδικασία προάγεται από την Lp(a) λόγω του ότι στο μόριό της περιέχεται LDL-χοληστερόλη. Σε υψηλά επίπεδα LDL-χοληστερόλης η βλαπτική επίδραση της Lp(a) διενεργείται μέσω της θρομβογόνου δράσης της (θρόμβωση αθηρωματικής πλάκας) και ως εκ τούτου είναι ανεξάρτητος παράγων κινδύνου μη εξαρτώμενος από την LDL-χοληστερόλη³³⁻³⁷.

Η Lp(a) διεγείρει την ανάπτυξη των λείων μυϊκών κυττάρων του τοιχώματος των αγγείων μέσω της απενεργοποίησης του αυξητικού παράγοντα των όγκων (Tumor growth factor-β, TGF-β). Είναι γνωστό ότι η ενεργοποίηση του TGF-β αναστέλλει τη μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων. Έτσι η αναστολή του επάγει την ανάπτυξη των τοιχωματικών λείων μυϊκών κυττάρων με αποτέλεσμα τη στένωση των αγγείων και την επιτάχυνση της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας³². Επιπλέον η οξειδωμένη μορφή της Lp(a) αναστέλλει την εξαρτημένη από το μονοξειδίο του αζώτου αγγειοδιαστολή των αγγείων επιδεινώνοντας τυχόν προϋπάρχουσα αρτηριακή υπέρταση³⁵. Τα οξειδωμένα μόρια της Lp(a), επίσης, διεγείρουν την παραγωγή του PAI-1 αυξάνοντας με τον τρόπο αυτό την προσκόλληση των μονοκυττάρων στα αγγειακά τοιχώματα^{36,37}. Η Lp(a) επιδρά επίσης στην αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με το αγγειακό τοίχωμα, ενισχύοντας τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και συμβάλλοντας στην εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων³¹.

Είναι γνωστό ότι η αρτηριακή υπέρταση, η υπερχολεστερολαιμία και το κάπνισμα έχουν ισχυρή συσχέτιση με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου. Επίσης, έχειδειχθεί ότι τα αυξημένα επίπεδα Lp(a) πλάσματος ευοδώνουν την προκαλούμενη από τις παραπάνω καταστάσεις αθηροσκληρωτική διαδικασία²⁹. Αγγειογραφικές μελέτες έδειξαν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων της Lp(a) στον ορό και του βαθμού στένωσης των στεφανιαίων αγγείων²⁹. Έχει αναφερθεί ότι τα υψηλά επίπεδα της Lp(a) μπορεί να προάγουν την εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου κατά 10 με 20 χρόνια νωρίτερα σε σύγκριση με άτομα με άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου²⁹.

Lp(a) και κίνδυνος ισχαιμικής καρδιοπάθειας

Το μόριο της Lp(a) ανακαλύφθηκε το 1963 από τους Berg και συν., και έκτοτε αρκετές μελέτες έδειξαν την ύπαρξη μίας συσχέτισης μεταξύ των αυξημένων επιπέδων Lp(a) πλάσματος και του κινδύνου ισχαιμικής καρδιοπάθειας^{1,38}. Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες που απέτυχαν να δείξουν την ύπαρξη σχέσης μεταξύ της Lp(a) και του κινδύνου ισχαιμικής καρδιοπάθειας³⁹⁻⁴⁴. Συγκεκριμένα, μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων, στην οποία συμμετείχαν 296 άτομα με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, δεν κατάφερε να δείξει την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των αυξημένων επιπέδων Lp(a) και του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου⁴⁵.

Όμοια, σε μία φινλανδική μελέτη ασθενών-μαρτύρων, στην οποία συμμετείχαν 191 άτομα με εμφράγμα του μυοκαρδίου δεν βρέθηκε σχέση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων Lp(a) και του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου³⁹. Μία πιθανή εξήγηση για τα παραπάνω αρνητικά ευρήματα είναι ότι χρησιμοποιήθηκαν δείγματα πλάσματος που είχαν ψυχθεί για πολύ καιρό με αποτέλεσμα τη μειωμένη αξιοπιστία τους λόγω της μεγάλης αστάθειας του μορίου της Lp(a)⁴²⁻⁴⁵.

Ωστόσο, μετέπειτα προοπτικές μελέτες και μετα-ανάλυσεις τεκμηρίωσαν τη σχέση των αυξημένων επιπέδων Lp(a) πλάσματος και του κινδύνου ισχαιμικής καρδιοπάθειας^{22,46,47}. Σε μία μετα-ανάλυση που δημοσιεύτηκε το 2000, οι Danesh και συν., έδειξαν ότι ο κίνδυνος ισχαιμικής καρδιοπάθειας ήταν 1,7 φορές μεγαλύτερος για τα άτομα με υψηλά επίπεδα Lp(a) σε σύγκριση με εκείνα με χαμηλά επίπεδα Lp(a) πλάσματος⁴⁶.

Επιπλέον, προοπτικές μελέτες επιβεβαίωσαν τα παραπάνω ευρήματα και, μάλιστα, σε μερικές εκτιμήθηκαν συγκεκριμένα επίπεδα Lp(a) που συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικής καρδιοπάθειας⁴⁸⁻⁵⁰. Σε μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων, η οποία περιελάμβανε 195 άνδρες, οι Rifai και συν. βρήκαν 4πλάσιο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής στηθάγχης στους άνδρες με υψηλά επίπεδα έναντι εκείνων με χαμηλά επίπεδα Lp(a)⁴⁸. Σε μία άλλη μελέτη, στην οποία συμμετείχαν περισσότερες από 27.000 γυναίκες, με διάρκεια παρακολούθησης τα 10 χρόνια, οι Danik και συν., έδειξαν διπλάσιο κίνδυνο ισχαιμικής καρδιοπάθειας σε εκείνες με υψηλά επίπεδα έναντι εκείνων με χαμηλά επίπεδα Lp(a) πλάσματος⁴⁹. Σε μία άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Κοπεγχάγη, σε 9.330 άτομα του γενικού πληθυσμού που παρακολούθηθηκαν για 10 χρόνια, βρέθηκε σταδιακή αύξηση του κινδύνου ισχαιμικής καρδιοπάθειας και εμφράγματος του μυοκαρδίου στα άτομα με αυξημένα επίπεδα Lp(a) πλάσματος⁵⁰.

Υπάρχουν επιδημιολογικές μελέτες που ασχολήθηκαν με την αλληλεπίδραση μεταξύ Lp(a) και επιπέδων LDL-χοληστερόλης πλάσματος ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικής καρδιοπάθειας^{48,49}. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών έδειξαν ότι τα αυξημένα επίπεδα Lp(a) προκαλούν αύξηση του κινδύνου ισχαιμικής καρδιοπάθειας σε άτομα με υψηλά επίπεδα LDL-χοληστερόλης πλάσματος⁵⁰. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα μίας πρόσφατης προοπτικής μελέτης, στην οποία εκτιμήθηκε ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου ως συνάρ-

τηση των αυξημένων επιπέδων της Apo-B και της Lp(a)⁵¹. Τέλος, τα αποτελέσματα από επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι η Lp(a) είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης ισχαιμικής καρδιοπάθειας, ανεξάρτητος από την παρουσία των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου^{48,49}.

Lp(a) και κίνδυνος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου

Σε μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ασία βρέθηκε ότι τα επίπεδα των Lp(a) και Apo B σχετίζονται με την εμφάνιση ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ)⁵². Όμοια, και σε άλλη μελέτη επιβεβαιώθηκε η σχέση των υψηλών επιπέδων Lp(a), καθώς και ομοκυστεΐνης, με την εμφάνιση ισχαιμικού ΑΕΕ⁵³. Σε πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ βρέθηκε ότι η Lp(a) αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ⁵⁴. Τα παραπάνω ευρήματα επιβεβαιώθηκαν από μεγάλη επιδημιολογική μελέτη σε 126.634 άτομα που έδειξε ότι η Lp(a) αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου μακροαγγειοπάθειας (ισχαιμικής καρδιοπάθειας και ΑΕΕ)⁵⁵. Τέλος, σε άλλη μελέτη βρέθηκε ότι τα επίπεδα της Lp(a) σχετίζονται με το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2⁵⁶.

Θεραπευτικές προσεγγίσεις των ατόμων με υψηλά επίπεδα Lp(a)

Τα επίπεδα της Lp(a) δεν επηρεάζονται από τις υπάρχουσες φαρμακολογικές και μη παρεμβάσεις, αντίθετα με τις άλλες λιποπρωτεΐνες του πλάσματος. Παρόλα αυτά, αρκετές μελέτες έδειξαν ότι τα επίπεδα της Lp(a) μπορούν να τροποποιηθούν από παράγοντες όπως είναι η νιασίνη, η αυξητική ορμόνη και ο αυξητικός παράγοντας της ινσουλίνης τύπου I (Insulin growth factor-1, IGF-1)⁵⁷, ουσίες που περιέχονται στη σόγια⁵⁸, η καζεΐνη⁵⁹, οι στεροειδείς ορμόνες (ανδρογόνα, τεστοστερόνη και οιστρογόνα), η ασπιρίνη, η λήψη πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και η άσκηση. Η πλασμαφαίρεση, που αποτελεί ακριβή διαδικασία και χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας, είναι η μόνη ικανή μέθοδος να μειώσει τα επίπεδα της Lp(a) κατά 50%⁴⁴.

Δίαιτα

Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν τις ωφέλιμες επιδράσεις της κατανάλωσης ψαριών, κυρίως

των λιπαρών, στη μείωση των επιπέδων της Lp(a). Συγκεκριμένα, μελέτη σε πληθυσμό από την Τανζανία έδειξε ότι τα άτομα των οποίων η διατροφή βασιζόταν στο ψάρι, είχαν επίπεδα Lp(a) στο πλάσμα 48% χαμηλότερα σε σύγκριση με χορτοφάγα άτομα του ίδιου πληθυσμού. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι η μακράς διάρκειας διατροφή πλούσια σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μείωσε τα επίπεδα της Lp(a) στο πλάσμα και ότι μία δίαιτα βασισμένη στην κατανάλωση ψαριών είναι ικανή να μειώσει τα επίπεδα της Lp(a) στον ορό⁶⁰.

Οι φυτικές και ζωικές πρωτεΐνες βρέθηκε ότι επηρεάζουν τη συγκέντρωση της Lp(a) στο πλάσμα, με την πρωτεΐνη της σόγιας να προκαλεί αύξηση της Lp(a) και την καζεΐνη να προκαλεί μείωση στα επίπεδα της Lp(a).⁵⁸ Ωστόσο, σε άλλη μελέτη των Meinerz και συν., βρέθηκε ότι η πρωτεΐνη σόγιας μπορεί να ελαττώσει τα επίπεδα της Lp(a)⁵⁹.

Νιασίνη

Η νιασίνη είναι ένας από τους λίγους θεραπευτικούς παράγοντες που διαθέτει την ικανότητα να μειώνει αποτελεσματικά τις συγκεντρώσεις της Lp(a) πλάσματος κατά τρόπο δόσοεξαρτώμενο²⁹. Οι Carlson και συν. βρήκαν ότι οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν νιασίνη σε δόσεις των 2 και 4 g/ημέρα παρουσίασαν μείωση στα επίπεδα της Lp(a) κατά 25% και 38%, αντίστοιχα⁶¹. Οι Pan και συν. σε μελέτη τους έδειξαν την αποτελεσματικότητα της νιασίνης στη μείωση τόσο της LDL-χοληστερόλης όσο και των επιπέδων της Lp(a) σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, με μείωση των επιπέδων της Lp(a) από 37±10 σε 23±10 mg/dL (p<0,001)⁶².

Ασπιρίνη

Το 2002 οι Kagawa και συν. μελέτησαν 70 Ιάπωνες ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, οι οποίοι ακολουθούσαν φαρμακολογική θεραπεία με ασπιρίνη⁶³. Βρήκαν ότι η ασπιρίνη μείωσε τα επίπεδα της Lp(a) στο 80% των ασθενών που μελετήθηκαν και οι οποίοι είχαν υψηλή συγκέντρωση Lp(a) πλάσματος (>300 mg/L). Ωστόσο, στην ίδια μελέτη δεν υπήρχαν σημαντικές αλλαγές στη συγκέντρωση της Lp(a) στα άτομα με συγκεντρώσεις <300 mg/L⁶³.

Στατίνες και φιμπράτες

Οι Goudevenos και συν. έδειξαν ότι η θεραπεία με 20 mg/ημέρα ατορβαστατίνης για 24 εβδομάδες σε 90 δυσλιπιδαιμικούς, μη καπνιστές ασθενείς, ενώ βελτίωσε το λιπιδαιμικό τους προφίλ,

δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα της Lp(a)⁶⁴. Όμοια, οι Kaur και συν. έδειξαν ότι η θεραπεία με σιμβαστατίνη βελτίωσε τις παραμέτρους του λιπιδαιμικού προφίλ αλλά δεν επηρέασε σημαντικά τα επίπεδα της Lp(a) πλάσματος⁶⁵.

Συγκρίνοντας τη λοβαστατίνη με τη γεμφιμπροξίλη, σχετικά με τις επιδράσεις τους στην Lp(a) σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία, οι Ramirez και συν. βρήκαν ότι η γεμφιμπροξίλη μείωσε σημαντικά τα τριγλυκερίδια, την ολική χοληστερόλη, την LDL-χοληστερόλη, την πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, και τα επίπεδα της Lp(a) πλάσματος και αύξησε την HDL (high density lipoprotein) – χοληστερόλη σε σύγκριση με τη λοβαστατίνη⁶⁶. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξαν μελέτες που έκαναν σύγκριση της αποτελεσματικότητας στα επίπεδα της Lp(a) πλάσματος μεταξύ της γεμφιμπροξίλης και της σιμβαστατίνης⁶⁷.

Σε υψηλές δόσεις βρέθηκε ότι η νιασίνη μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της Lp(a) πλάσματος⁶⁸. Σε πρόσφατη μελέτη βρέθηκε ότι ο συνδυασμός νιασίνης και ω-3 λιπαρών οξέων μείωσε τα επίπεδα της Lp(a) πλάσματος ειδικά στους ασθενείς με υψηλά επίπεδα της Lp(a) στην αρχή της μελέτης⁶⁹.

Ορμονική θεραπεία

Η θεραπευτική χρήση της ανθρώπινης αυξητικής ορμόνης σε ασθενείς με ανεπάρκειά της είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της Lp(a), γεγονός που θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη χορήγησή της σε άτομα με συνυπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο^{70,71}.

Από την άλλη πλευρά, τα αποτελέσματα μίας σχετικά πρόσφατης μελέτης έδειξαν ότι η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης οδηγεί στη μείωση των συγκεντρώσεων της Lp(a)⁷². Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται από την παρατήρηση ότι κατά τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης παρατηρείται μια παροδική αύξηση των επιπέδων της Lp(a) που αποδόθηκε στην έλλειψη οιστρογόνων⁷³.

Άλλες θεραπευτικές επιλογές όπως οι φυτικές στερόλες⁷⁴, η διακυλογλυκερόλη⁷⁵ και τα αναβολικά στεροειδή⁷⁶ έχουν εμφανίσει θετική επίδραση στα επίπεδα της Lp(a). Ωστόσο, εξαιτίας του περιορισμένου μεγέθους του δείγματος, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα αυτών των παραγόντων.

L-καρνιτίνη

Οι Sirtori και συν.⁷⁷, σε μία διπλά-τυφλή μελέτη, διαπίστωσαν ότι η χορήγηση 2 g/ημέρα L-καρ-

νιτίνης μείωσε τα επίπεδα της Lp(a) σε 77,8% των ασθενών (-7,7% στο τέλος της μελέτης έναντι της αρχικής τιμής συγκριτικά με -11,7% στην ομάδα που έλαβε placebo). Επίσης, οι Derosa και συν. έδειξαν ότι σε 94 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία και πρόσφατη διάγνωση σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 η χορήγηση L-καρνιτίνης μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της Lp(a) στο πλάσμα σε σχέση με την ομάδα που έλαβε placebo⁷⁸.

Άσκηση

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η συστηματική άσκηση έχει ωφέλιμες επιδράσεις στο λιπιδαιμικό προφίλ και μειώνει την καρδιαγγειακή θνησιμότητα⁷⁹. Ωστόσο, όσον αφορά τα επίπεδα πλάσματος της Lp(a) τα αποτελέσματα των μελετών είναι αντιφατικά⁸⁰. Οι Ruiz και συν., σε μία μελέτη που περιλάμβανε αθλητές της πετοσφαίρισης, της κολύμβησης και του ποδοσφαίρου και ομάδα υγιών μαρτύρων, με παρόμοια ανθρωπομετρικά και κοινωνικά χαρακτηριστικά, διαπίστωσαν ότι οι παίκτες του ποδοσφαίρου είχαν τα υψηλότερα επίπεδα Lp(a) στο πλάσμα, ενώ οι κολυμβητές τα χαμηλότερα επίπεδα Lp(a) στο πλάσμα⁷⁹. Επίσης, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι μετά από εντατική άσκηση (διάρκειας περίπου 9-12 μηνών) παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων της Lp(a) στο πλάσμα κατά 10%-15%⁷⁹. Πρόσφατη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Ν. Αμερική έδειξε ότι η έντονη σωματική δραστηριότητα σχετίζεται με φυσιολογικά επίπεδα της Lp(a) στο πλάσμα⁸¹.

Συμπερασματικά, η Lp(a) αποτελεί έναν αναδυόμενο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου καθώς υπάρχουν αρκετές μελέτες που τεκμηριώνουν τη συσχέτιση μεταξύ υψηλών επιπέδων πλάσματος της Lp(a) στεφανιαίας νόσου και εγκεφαλικών αγγειακών επεισοδίων⁸². Οι υπάρχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση των υψηλών επιπέδων Lp(a) πλάσματος περιλαμβάνουν τη χρήση φιβρατών, νιασίνης και άσκησης χωρίς, ωστόσο, να αποτελούν θεραπευτική επιλογή μέχρι σήμερα. Απαιτούνται επιπλέον μεγάλες επιδημιολογικές καθώς και μελέτες παρέμβασης προκειμένου να τεκμηριωθεί ο ρόλος των παραπάνω παραγόντων στη θεραπεία των υψηλών επιπέδων πλάσματος Lp(a).

Abstract

Papazafiroπούλου ΑΚ, Papageorgίου Ι, Pappas ΣΙ. Lipoprotein (a) and cardiovascular disease. Hellen Diabetol Chron 2012; 2: 106-113.

Lipoprotein (a) [Lp(a)] was discovered by Kare Berg in 1963. Interest in Lp(a) has increased because of an important association between high plasma levels of Lp(a) and coronary artery disease and cerebral vascular disorders has been demonstrated. Numerous case control studies have confirmed that hyper-Lp(a) is a risk factor for premature cardiovascular disease. Various approaches to drug treatment using fibric acid derivatives, growth hormone, insulin-like growth factor-1, niacin, and exercise have been proven to decrease Lp(a) in high risk patients, but none has really been an effective therapeutic option for successfully reducing Lp(a) plasma levels. The aim of this review is to summarize present evidence of a causal association of Lp(a) with risk of ischemic heart disease and its clinical implications.

Βιβλιογραφία

1. *Utermann G*. Lipoprotein (a). In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors, *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 2001 ed. McGraw-Hill. Medical Publishing Division 2006; 2753-87.
2. *Kronenberg F, Trenkwalder E, Lingenhel A, et al*. Renovascular arteriovenous differences in Lp[a] plasma concentrations suggest removal of Lp[a] from the renal circulation. *J Lipid Res* 1997; 38: 1755-63.
3. *McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, et al*. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987; 330: 132-7.
4. *Kraft HG, Kochl S, Menzel HJ, Sandholzer C, Utermann G*. The apolipoprotein (a) gene: a transcribed hypervariable locus controlling plasma lipoprotein (a) concentration. *Hum Genet* 1992; 90: 220-30.
5. *Lackner C, Cohen JC, Hobbs HH*. Molecular definition of the extreme size polymorphism in apolipoprotein(a). *Hum Mol Genet* 1993; 2: 933-40.
6. *White AL, Lanford RE*. Cell surface assembly of lipoprotein (in primary cultures of baboon hepatocytes). *J Biol Chem* 1994; 269: 28716-23.
7. *Bonen DK, Hausman AM, Hadjiagapiou C, Skarosi SF, Davidson NO*. Expression of a recombinant apolipoprotein(a) in HepG2 cells. *J Biol Chem* 1997; 272: 5659-67.
8. *Trieu VN, McConathy WJ*. A two-step model for lipoprotein(a) formation. *J Biol Chem* 1995; 270: 15471-4.
9. *Brunner C, Kraft HG, Utermann G, Müller HJ*. Cys4057 of apolipoprotein(a) is essential for lipoprotein assembly. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 11643-7.
10. *Cheesman EJ, Sharp RJ, Zlot CH, et al*. An analysis of the interaction between mouse apolipoprotein B100 and apolipoprotein(a). *J Biol Chem* 2000; 275: 28195-200.
11. *Becker L, McLeod RS, Marcovina SM, Yao Z, Koschinsky ML*. Identification of a critical lysine residue in apolipoprotein B-100 that mediates noncovalent interaction with apolipoprotein(a). *J Biol Chem* 2001; 276: 36155-62.
12. *Liu CY, Broadhurst R, Marcovina SM, McCormick SP*. Mutation of lysine residues in apolipoprotein B-100 causes defective lipoprotein[a] formation. *J Lipid Res* 2004; 45: 63-70.
13. *Sharp RJ, Perugini MA, Marcovina SM, McCormick SP*. A synthetic peptide that inhibits lipoprotein(a) assembly. *Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 502-7.
14. *Becker L, Cook PM, Wright TG, Koschinsky ML*. Quantitative evaluation of the contribution of weak lysine-binding sites present within apolipoprotein(a) Kringle IV types 6-8 to lipoprotein(a) assembly. *J Biol Chem* 2004; 279: 2679-88.
15. *Koschinsky ML, Marcovina SM*. Structure function relationships in apolipoprotein(a): insights into lipoprotein(a) assembly and pathogenicity. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15: 167-74.
16. *Jialal I*. Evolving lipoprotein risk factors: lipoprotein(a) and oxidized low-density lipoprotein. *Clin Chem* 1998; 44: 1827-32.
17. *White AL, Guerra B, Lanford RE*. Influence of allelic variation on apolipoprotein(a) folding in the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 1997; 272: 5048-55.
18. *Rader DJ, Cain W, Ikewaki K, et al*. The inverse association of plasma lipoprotein(a) concentrations with apolipoprotein(a) isoform size is not due to differences in Lp(a) catabolism but to differences in production rate. *J Clin Invest* 1994; 93: 2758-63.
19. *Cain WJ, Millar JS, Himebauch AS, et al*. Lipoprotein [a] is cleared from the plasma primarily by the liver in a process mediated by apolipoprotein [a]. *J Lipid Res* 2005; 46: 2681-91.
20. *Scanu AM, Nakajima K, Edelstein C*. Apolipoprotein(a): structure and biology. *Front Biosci* 2001; 6: 546-54.
21. *Argraves KM, Kozarsky KF, Fallon JT, Harpel PC, Strickland DK*. The atherogenic lipoprotein Lp(a) is internalized and degraded in a process mediated by the VLDL receptor. *J Clin Invest* 1997; 100: 2170-81.
22. *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; 44: 2301-6.
23. *Dangas G, Mehran R, Harpel PC, et al*. Lipoprotein(a) and inflammation in human coronary atheroma: association with the severity of clinical presentation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 2035-42.
24. *Marcovina SM, Koschinsky ML*. Lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) size: a synergistic role in advanced atherosclerosis? *Circulation* 1999; 10: 1151-3.
25. *Nowak-Göttl U, Debus O, Findeisen M, et al*. Lipoprotein (a): its role in childhood thromboembolism. *Pediatrics* 1997; 99: 1-11.
26. *Kronenberg F, Kronenberg MF, Kiechl S, et al*. Role of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotype in atherogenesis: prospective results from the Bruneck Study. *Circulation* 1999; 10: 1154-60.
27. *von Depka M, Nowak-Göttl U, Eisert R, et al*. Increased lipoprotein (a) levels as an independent risk factor for venous thromboembolism. *Blood* 2000; 96: 3364-8.
28. *Seman LJ, DeLuca C, Jenner JL, et al*. Lipoprotein(a)-cholesterol and coronary heart disease in the Framingham Heart Study. *Clin Chem* 1999; 45: 1039-46.

29. Enas EA, Chacko V, Senthilkumar A, Puthumana N, Mohan V. Elevated lipoprotein(a)—a genetic risk factor for premature vascular disease in people with and without standard risk factors: a review. *Dis Mon* 2006; 52: 5-50.
30. Longenecker JC, Klag MJ, Marcovina SM, et al. Small apolipoprotein(a) size predicts mortality in end-stage renal disease. The CHOICE Study. *Circulation* 2002; 106: 2812.
31. Hancock MA, Boffa MB, Marcovina SM, Nesheim ME, Koschinsky ML. Inhibition of plasminogen activation by lipoprotein(a): critical domains in apolipoprotein(A) and mechanism of inhibition on fibrin and degraded fibrin surfaces. *J Biol Chem* 2003; 278: 23260-9.
32. 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.
33. Syrovets T, Thillet J, Chapman MJ, et al. Lipoprotein(a) is a potent chemoattractant for human peripheral monocytes. *Blood* 1997; 90: 2027-36.
34. 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.
35. Yamada S, Morishita R, Nakamura S, et al. Development of antibody against epitope of lipoprotein(a) modified by oxidation: evaluation of new enzyme-linked immunosorbent assay for oxidized lipoprotein(a). *Circulation* 2000; 102: 1639-44.
36. Klezovitch O, Edelstein C, Scanu AM. Stimulation of interleukin-8 production in human THP-1 macrophages by apolipoprotein(a): evidence for a critical involvement of elements in its C-terminal domain. *J Biol Chem* 2001; 276: 46864-9.
37. Romero FI, Khamashta MA, Hughes GR. Lipoprotein(a) oxidation and autoantibodies: a new path in atherothrombosis. *Lupus*. 2000; 9: 206-9.
38. Berg K. A new serum type system in man—the Lp system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963; 59: 369-82.
39. 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.
40. 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.
41. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective study of lipoprotein(a) and the risk of myocardial infarction. *JAMA* 1993; 270: 2195-9.
42. Kronenberg F, Trenkwalder E, Dieplinger H, Utermann G. Lipoprotein(a) in stored plasma samples and the ravages of time: why epidemiological studies might fail. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 1568-72.
43. Marcovina SM, Albers JJ, Gabel B, Koschinsky ML, Gaur VP. Effect of the number of apolipoprotein(a) kringle 4 domains on immunochemical measurements of lipoprotein(a). *Clin Chem* 1995; 41: 246-55.
44. 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.
45. Tate JR, Rifai N, Berg K, et al. International federation of clinical chemistry standardization project for the measurement of lipoprotein(a). Phase I. Evaluation of the analytical performance of lipoprotein(a) assay systems and commercial calibrators. *Clin Chem* 1998; 44: 1629-40.
46. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease—metaanalysis of prospective studies. *Circulation* 2000; 102: 1082-5.
47. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009; 302: 412-23.
48. Rifai N, Ma J, Sacks FM, et al. Apolipoprotein(a) size and lipoprotein(a) concentration and future risk of angina pectoris with evidence of severe coronary atherosclerosis in men: the physicians' health study. *Clin Chem* 2004; 50: 1364-71.
49. Danik JS, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein(a), measured with an assay independent of apolipoprotein(a) isoform size, and risk of future cardiovascular events among initially healthy women. *JAMA* 2006; 296: 1363-70.
50. Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2008; 117: 176-84.
51. Kiechl S, Willeit J, Mayr M, et al. Oxidized phospholipids, lipoprotein(a), lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, and 10-year cardiovascular outcomes: prospective results from the Bruneck study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1788-95.
52. Sharobeem KM, Patel JV, Ritch AE, Lip GY, Gill PS, Hughes EA. Elevated lipoprotein (a) and apolipoprotein B to AI ratio in South Asian patients with ischaemic stroke. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1824-8.
53. Dhamija RK, Gaba P, Arora S, Kaintura A, Kumar M, Bhattacharjee J. Homocysteine and lipoprotein (a) correlation in ischemic stroke patients. *J Neurol Sci* 2009; 281: 64-8.
54. Boden-Albala B, Kargman DE, Lin IF, Paik MC, Sacco RL, Berglund L. Increased stroke risk and lipoprotein(a) in a multiethnic community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Cerebrovasc Dis* 2010; 30: 237-43.
55. 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.
56. Boras J, Ljubic S, Car N, et al. Lipoprotein(a) predicts progression of carotid artery intima-media thickening in patients with type 2 diabetes: A four-year follow-up. *Wien Klin Wochenschr* 2010; 122: 159-64.
57. Laron Z, Wang XL. Clinical perspective growth hormone, lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 1998; 19: 204-6.
58. Meinertz H, Nilausen K, Hilden J. Alcohol-extracted, but

- not intact, dietary soy protein lowers lipoprotein(a) markedly. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 312-6.
59. Nilausen K, Meinertz H. Lipoprotein(a) and dietary proteins: casein lowers lipoprotein(a) concentrations as compared with soy protein. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 419-25.
 60. Marcovina SM, Kennedy H, Bittolo Bon G, et al. Fish intake, independent of apo(a) size, accounts for lower plasma lipoprotein(a) levels in Bantu fishermen of Tanzania—The Lugalawa Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1250-6.
 61. Carlson LA, Hamsten A, Asplund A. Pronounced lowering of serum levels of lipoprotein Lp(a) in hyperlipidaemic subjects treated with nicotinic acid. *J Intern Med* 1989; 226: 271-6.
 62. Pan J, Van JT, Chan E, Kesala RL, Lin M, Charles MA. Extended-release niacin treatment of the atherogenic lipid profile and lipoprotein(a) in diabetes. *Metabolism* 2002; 51: 1120-7.
 63. Akaike M, Azuma H, Kagawa A, et al. Effect of aspirin treatment on serum concentrations of lipoprotein(a) in patients with atherosclerotic diseases. *Clin Chem* 2002; 48: 1454-9.
 64. Goudevenos JA, Bairaktari ET, Chatzidimou KG, et al. The effect of atorvastatin on serum lipids, lipoprotein (a) and plasma fibrinogen levels in primary dyslipidaemia—a pilot study involving serial sampling. *Curr Med Res Opin* 2001; 16: 269-75.
 65. Kaur K, Rai J, Sharma G. An open-label comparison of the effects of simvastatin and niacin alone and combined on the lipid profile and lipoprotein(a) level in an Indian population with dyslipidemia. *Curr Ther Res* 2004; 65: 445-69.
 66. Ramires JA, Mansur AP, Solimene MC, et al. Effect of gemfibrozil versus lovastatin on increased serum lipoprotein levels of patients with hypercholesterolemia. *Int J Cardiol* 1995; 48: 115-20.
 67. Nestel P, Simons L, Barter P, et al. A comparative study of the efficacy of simvastatin and gemfibrozil in combined hyperlipoproteinemia: prediction of response by base line lipids, apo E genotype, lipoprotein(a) and insulin. *Atherosclerosis* 1997; 129: 231-9.
 68. Scanu AM, Bamba R. Niacin and lipoprotein(a): facts, uncertainties, and clinical considerations. *Am J Cardiol* 2008; 101: 44B-7B.
 69. Helmbold AF, Slim JN, Morgan J, Castillo-Rojas LM, Shry EA, Slim AM. The Effects of Extended Release Niacin in Combination with Omega 3 Fatty Acid Supplements in the Treatment of Elevated Lipoprotein(a). *Cholesterol* 2010; 2010: 306147.
 70. Nolte W, Rädisch C, Armstrong VW, Hüfner M, von zur Mühlen A. The effect of recombinant human GH replacement therapy on lipoprotein (and other lipid parameters) in adults with acquired GH deficiency: results of a double-blind and placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol* 1997; 137: 459-66.
 71. Tao R, Acquati F, Marcovina SM, Hobbs HH. Human growth hormone increases apo(a) expression in transgenic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2439-47.
 72. Bermúdez Pirela V, Cabrera de Bravo M, Mengual Moreno E, et al. Lipoprotein(a) in an urban population of Venezuela: Evidence that estrogenic deprivation increase in lipoprotein (a) levels is transitory. *Anales Med Intern* 2007; 24: 324-7.
 73. Shlipak MG, Simon JA, Vittinghoff E, et al. Estrogen and progestin, lipoprotein(a), and risk of recurrent coronary heart disease events after menopause. *JAMA* 2000; 283: 1845-52.
 74. Takeshita M, Saito S, Katsuragi Y, et al. Combination of plant sterols and diacylglycerol oil lowers serum cholesterol and lipoprotein (a) concentrations in postmenopausal women with mild to moderate hypercholesterolemia. *Eur J Clin Nutr Metab* 2007; 2: 4-11.
 75. Hartgens F, Rietjens G, Keizer HA, Kuipers H, Wolfenbuttel BH. Effects of androgenic-anabolic steroids on apolipoproteins and lipoprotein (a). *Br J Sports Med* 2004; 38: 253-9.
 76. Seed M, O'Connor B, Perombelon N, O'Donnell M, Reaveley D, Knight BL. The effect of nicotinic acid and acipimox on lipoprotein(a) concentration and turnover. *Atherosclerosis* 1993; 101: 61-8.
 77. Sirtori CR, Calabresi L, Ferrara S, et al. L-carnitine reduces plasma lipoprotein(a) levels in patients with hyper Lp(a). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000; 10: 247-51.
 78. Derosa G, Cicero AF, Gaddi A, Mugellini A, Ciccarelli L, Fogari R. The effect of darnitine on plasma lipoprotein(a) levels in hypercholesterolemic patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2003; 25: 1429-39.
 79. Ruiz JR, Mesa JL, Mingorance I, Rodríguez-Cuartero A, Castillo MJ. Sports requiring stressful physical exertion cause abnormalities in plasma lipid profile. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 499-506.
 80. Boraita A. La practica deportiva mejora el perfil lipidico plasmaetico, pero cualquier intensidad? *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 495-8.
 81. Bermúdez V, Aparicio D, Rojas E, et al. An elevated level of physical activity is associated with normal lipoprotein(a) levels in individuals from Maracaibo, Venezuela. *Am J Ther* 2010; 17: 341-50.
 82. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010; 31: 2844-53.

Λέξεις-κλειδιά:

Καρδιαγγειακές παθήσεις
 Λιποπρωτεΐνη (α)
 Αθηρογένεση
 Θεραπεία

Key-words:

Cardiovascular disease
 Lipoprotein (a)
 Atherogenesis
 Therapeutics