

Amyloidose

in der

Kardiologie

Aktuelle Fallberichte finden Sie unter diesem Link:

<https://www.kup.at/journals/kardiologie/amyloidose.html>

WWW.VERDACHTUNDDIAGNOSE.AT - hier erfahren Sie mehr über ATTR-CM.



Seltene Erkrankungen

Pfizer Corporation Austria GmbH, Wien, www.pfizer.at

Lipoprotein(a): Metabolismus und Beeinflussung des Plasmaspiegels

G. M. Kostner

Kurzfassung: Lipoprotein(a) [Lp(a)] ist eines der atherogensten Lipoproteine. Es besteht aus einem Core Low Density Lipoprotein (LDL) und dem spezifischen Antigen, Apo(a). Letzteres ist ein extrem polymorphes Glykoprotein, welches aus zwischen 11 und > 40 Kringel-IV-Einheiten besteht, die homolog zum Kringel-IV des Plasminogens sind. Die Atherogenität von Lp(a), die einerseits auf seine Strukturähnlichkeit mit Plasminogen, andererseits auf seine extrem hohe Affinität zu Proteoglykanen der Blutgefäße zurückzuführen ist, wurde in zahlreichen prospektiven Studien dokumentiert. Die Mittel- bzw. Medianwerte für Lp(a) in der weißen Bevölkerung betragen 17 bzw. 9 mg/dl. Als Grenzwert, ab welchem ein erhöhtes Atheroskleroserisiko auftritt, gilt allgemein 25–30 mg/dl.

Die Plasmakonzentration von Lp(a) ist streng genetisch determiniert und korreliert negativ mit der Kringelzahl. Andererseits wird die Plasmakonzentration von der Syntheserate und nicht vom Katabolismus bestimmt. Hormone wie T3/T4, Steroid- und im besonderen Wachstumshormone und ILG-1 zeigen sehr deutliche Einflüsse auf den Lp(a)-Metabolismus. Leberpatienten haben im Verhältnis zu ihrer Kringelzahl stark erniedrigte und Nierenpatienten stark erhöhte Plasma-Lp(a)-

Spiegel. Die stärkste pharmakologische Wirkung auf Lp(a) haben anabole Steroide. Aber auch Alkohol, Acetylsalicylsäure, Ascorbinsäure und vor allem Nikotinsäure wirken Lp(a)-senkend. Die herkömmlichen Lipidsenker zeigen – wenn überhaupt – nur eine geringe Wirkung. Bisher ist kein nennenswert Lp(a)-senkendes Statin gefunden worden. Eine futuristische Möglichkeit, therapeutisch einzugreifen, wurde von uns mittels „anti-sense Oligonucleotide“-Therapie an Versuchstieren getestet. Es gelang damit, die Apo(a)-Synthese praktisch auf Null zu senken.

Abstract: Lipoprotein(a): Metabolism and Modulation of Plasma Levels. Lipoprotein(a) [Lp(a)] is one of the most atherogenic lipoproteins. It is composed of low density lipoproteins (LDL) as a core lipoprotein in addition to the specific antigen, apo(a). Apo(a) consists of more than 30 genetic isoforms which differ by the number of kringle-IV repeats (11 to > 40). These repeats are homologous to kringle-IV of plasminogen. The atherogenicity of Lp(a), which is documented in numerous prospective studies, is caused by its great homology to plasminogen in addition to the fact that it binds avidly to proteoglycans of the vessel wall. The mean- and me-

dian plasma concentrations for Lp(a) are 17 and 9 mg/dl respectively. Cut-off levels for an increased coronary risk are 25–30 mg/dl. Plasma Lp(a) concentrations are mostly genetically determined and are negatively correlated to the number of kringle-IV repeats. The Lp(a) plasma concentration of a given individual on the other hand is determined by the rate of biosynthesis and not by the fractional catabolic rate. There are numerous hormones which influence the metabolism of Lp(a), among them T3/T4, steroid hormones and in particular growth hormone (GH) and ILG-1. Liver patients have very low, and kidney patients very high Lp(a) levels based on their apo(a) isoform.

The most pronounced pharmacological action was observed with anabolic steroids. Yet also alcohol abuse, acetylic salicylic acid, ascorbic acid and in particular nicotinic acid reduce significantly Lp(a). Conventional lipid lowering drugs have only little effects – if any on plasma Lp(a) levels. This includes statins, which were found to have a variable effect. A futuristic possibility to interfere with apo(a) biosynthesis, anti-sense oligonucleotide therapy was tested by us in laboratory animals with great success. **J Kardiol 2002; 9: 321–4.**

■ Einleitung

Lipoprotein(a) [Lp(a)] gehört zur Klasse der cholesterinreichen, apoB-hältigen Lipoproteine des menschlichen Plasmas. Es besteht aus einem Low Density Lipoprotein (LDL)-Partikel und dem spezifischen Antigen, Apolipoprotein-a [Apo(a)], wobei letzteres über eine Disulfidbrücke mit ApoB verbunden ist [1]. Über eine mögliche physiologische Funktion von Lp(a) ist sehr wenig bekannt; Personen mit unmeßbar geringen Plasma-Lp(a)-Konzentrationen zeigen keinen spezifischen Phänotyp. Hingegen ist durch zahlreiche Studien belegt, daß erhöhte Lp(a)-Konzentrationen zu Atherosklerose, koronarer Herzkrankheit (KHK), peripher-vaskulären atherosklerotischen Krankheiten (PVAK) und Gehirnschlag führen.

Lp(a) wird nach der Synthese von Apo(a) in der Leber wahrscheinlich extrazellulär mit LDL assembliert und hat eine biologische Halbwertszeit, welche jene des LDL übersteigt. Über den Katabolismus von Lp(a) ist nur wenig bekannt. Der Mechanismus des Lp(a)-Abbaues dürfte jedoch der Schlüssel zur medikamentösen Therapie von Lp(a) sein. Trotz intensiver Bestrebungen ist es bis heute jedoch nicht gelungen, sichere Medikamente zu finden, die erhöhte Plasma-Lp(a)-Konzentrationen nennenswert senken könnten.

■ Zusammensetzung und Struktur von Lp(a)

Lp(a) besteht aus dem Glykoprotein Apo(a), welches in mindestens 30 verschiedenen polymorphen Isoformen vorkommt. Apo(a) besitzt zudem repetitive Kringel-Strukturen, welche dem Kringel-IV (K-IV) des Plasminogens (Plg) sehr ähnlich sind. Zusätzlich besitzt Apo(a) eine Kopie des Kringel-V (K-V) von Plg und die Proteasedomäne, welche allerdings nicht aktivierbar ist [2]. Die Apo(a)-Isoformen unterscheiden sich jeweils durch ein zusätzliches K-IV, das ein Molekulargewicht von etwa 12.500 Dalton hat. Dieser Größenpolymorphismus ist charakteristisch für Lp(a) und nimmt auch Einfluß auf die Apo(a)-Biosynthese und Plasmakonzentration. Apo(a) hängt mit einer Disulfidbrücke an LDL und bildet ein Lipoprotein mit einem Durchmesser von etwa 240 Angström und einer hydratisierten Dichte, die jener der HDL₂ entspricht (1,075). Zu einem geringen Teil ist Apo(a) auch an triglyzeridreichen Lipoproteinen (Very Low Density Lipoproteine/VLDL) gefunden worden. Lp(a) hat eine sehr ähnliche Zusammensetzung wie LDL; die Gewichtsprozent der einzelnen Bestandteile sind wie folgt (die Vergleichswerte für LDL sind in Klammern): Protein 30,0 % (22,5 %); Cholesterinester 35,5 % (43,0 %); freies Cholesterin 8,5 % (11 %); Phospholipide 19,5 % (19,5 %); Triglyzeride 2 % (3 %); Kohlenhydrate 4,5 % (1 %).

■ Plasma-Lp(a)-Konzentrationen

In der weißen Bevölkerung sind die Lp(a)-Plasma-Konzentrationen nicht normalverteilt, was z. B. daraus ersichtlich ist, daß die Medianwerte etwa 8–10 mg/dl, die Mittelwerte jedoch

Aus dem Institut für Medizinische Biochemie und Medizinische Molekularbiologie, Karl-Franzens-Universität Graz

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Gert M. Kostner, Institut für Medizinische Biochemie und Medizinische Molekularbiologie, Karl-Franzens-Universität Graz, Harrachgasse 21, A-8010 Graz; E-Mail: gerhard.kostner@uni-graz.at

bei 16–18 mg/dl liegen [3]. Innerhalb eines gesunden Individuums schwanken die Lp(a)-Werte nur gering und sind auch durch die Nahrung nur wenig zu beeinflussen. Plasma-Lp(a)-Konzentrationen hingegen unterliegen einer strengen genetischen Kontrolle, wobei etwa 95 % genetisch determiniert sind und nur ein geringer Anteil durch die Ernährung beeinflusst wird [4]. Zu etwa 50 % bestimmt die Anzahl der K-IV-Repeats die Plasma-Lp(a)-Werte, wobei eine signifikante negative Korrelation zwischen Anzahl der Kringel und Plasmakonzentration vorherrscht [5]. Etwa 45 % der genetischen Variation der Plasmakonzentrationen gehen auf Polymorphismen und Mutationen in der Promoter-Region (pentanucleotide repeat, TTTTA) sowie in den kodierenden Regionen (+93 C/T Polymorphismus) und andere Variationen des Apo(a)-Gens zurück. Es wurden auch Unterschiede zwischen schwarzer und weißer Bevölkerung gefunden, wobei die Lp(a)-Werte bei ersterer doppelt so hoch liegen wie bei letzterer.

Lp(a) gilt als moderates akutes Phaseprotein, mit einem Anstieg bei entzündlichen Erkrankungen um einen Faktor von 1–2. Dies dürfte auch der Grund sein, weshalb bei Patienten mit Gicht oder verschiedenen Formen von Krebs eine Erhöhung der Plasmawerte gefunden wurde.

Andererseits wird die Plasma-Lp(a)-Konzentration noch durch sekundäre Faktoren beeinflusst: Nierenpatienten haben 2–3fach erhöhte Werte [6], Patienten mit Lebererkrankungen oft nur sehr niedrige Lp(a)-Werte [7], und auch Dys- und Hyperlipoproteinämien nehmen Einfluß auf die Plasma-Lp(a)-Spiegel.

■ Metabolismus von Lp(a)

Während die Biosynthese von Lp(a) einigermaßen geklärt erscheint, tappt man über den Ort und Mechanismus des Abbaus noch ziemlich im dunkeln! Zur Synthese von Apo(a) ist nur die Leber befähigt, wobei – so wie bei jedem anderen Glykoprotein – auch die Proteinbiosynthese an den Ribosomen und die Reifung zum Glykoprotein im Golgi-Apparat erfolgen. Apo(a) mit sehr hoher K-IV-Anzahl werden nicht nur langsamer synthetisiert, sondern auch stärker intrazellulär zurückgehalten und abgebaut. Ein Teil des Apo(a) verläßt die Zellen und wird teilweise an Hepatozytenmembranen sowie von vorbeistreichenden LDLs gebunden und in 2 Schritten zu Lp(a) assembliert [8]. Interessant ist, daß Patienten mit A-Betalipoproteinämie (ABL) nur äußerst geringe Mengen an Apo(a) im Plasma aufweisen, was die Vermutung nahelegt, daß freies Apo(a) viel rascher als LDL-gebundenes Apo(a) katabolisiert wird. Es gibt jedoch auch neuere Daten, welche postulieren, daß Lp(a) intrazellulär assembliert wird. Dies würde eine andere Interpretation der niedrigen Apo(a)-Werte bei ABL-Patienten implizieren.

Metabolische Umsatzstudien ergaben, daß die Syntheserate von Lp(a) sehr stark von der Plasmakonzentration und damit von der Apo(a)-Isoform abhängt. Daraus ergibt sich, daß die Plasmakonzentration fast ausschließlich von der Syntheserate, kaum jedoch von der Rate des Katabolismus bestimmt wird [9].

Über den Katabolismus von Lp(a) herrscht noch weitestgehend Unklarheit. Da die Zusammensetzung von Lp(a) von LDL dominiert wird, nahm man ursprünglich an, Lp(a) werde ähnlich wie andere apoB-hältige Lipoproteine über den LDL-Rezeptor (LDL-R) abgebaut. *In-vitro*-Studien mit kultivierten

Fibroblasten zeigten zwar eine Bindung von Lp(a), welche durch LDL kompetitiv gehemmt werden konnte, jedoch war die Affinität im Verhältnis zu LDL gering. *In-vivo*-Untersuchungen an Versuchstieren (Ratte, Kaninchen, Igel) ergaben, daß ein Großteil von Lp(a) von der Leber katabolisiert wird, gefolgt von der Niere und der Milz [10]. Aus frühen Umsatzstudien am Menschen allerdings wird evident, daß der LDL-R praktisch keine Rolle im Katabolismus spielen dürfte: Die „fractional catabolic rate“ (FCR) von LDL war bei Normalpersonen signifikant höher als die von Lp(a) (0,38 gegenüber 0,26), während bei einem homozygoten Patienten mit LDL-R-Defekt LDL und Lp(a) praktisch gleich rasch katabolisiert wurden (0,205 vs. 0,210) [9].

Erwähnenswert ist ferner, daß Lp(a) im Blut durch Metalloproteinasen abgebaut wird und die dabei entstandenen Apo(a)-Fragmente über die Niere im Harn ausgeschieden werden [11]. Obwohl die im 24-h-Harn gefundene Apo(a)-Menge nur etwa 1 % des Gesamtmetabolismus ausmacht, dürfte die Niere doch eine größere Rolle beim Katabolismus spielen, was sich aus den hohen Lp(a)-Werten von Nierenpatienten ableitet.

■ Lp(a) und Atherosklerose

Die erste Studie, in der Lp(a) quantitativ gemessen und mit Atherosklerose und KHK in Verbindung gebracht wurde, ist von uns im Jahre 1983 publiziert worden [12]. Es folgte eine sehr große Anzahl weiterer „case-control“- sowie prospektiver Studien, welche unsere ersten Ergebnisse mehrheitlich bestätigten (reviewed in [13]). In fast allen dieser Studien wurde gefunden, daß der Schwellenwert, ab dem sich ein signifikant erhöhtes Atheroskleroserisiko ergibt, zwischen 25 und 30 mg/dl liegt. Personen mit früher KHK und PVK haben durchschnittlich 2- bis 3fach höhere Plasma-Lp(a)-Werte und auch eine andere Verteilung der Isoformen (Apo(a)-Isoformen mit niedriger K-IV-Anzahl herrschen vor). Der Grund, warum beim Risikoscreening von KHK das Lp(a) noch nicht als Standardparameter herangezogen wird, liegt darin, daß derzeit keine durch CDC oder IFCC validierten klinischen Tests zur Verfügung stehen. Man ist sich jedoch einig, daß Atherosklerose- und KHK-Patienten ein größeres Risiko aufweisen, wenn bei erhöhtem Lp(a) das HDL < 40 mg/dl und das LDL > 150 mg/dl liegen.

■ Faktoren, die den Plasma-Lp(a)-Spiegel beeinflussen

Wie bereits oben erwähnt, spielen genetische Faktoren eine Hauptrolle. Daneben können Nierenerkrankungen zu einer signifikanten Erhöhung, Alkoholkonsum und Lebererkrankungen zu einer Verringerung von Lp(a) führen [5–7]. Weitere beeinflussende Faktoren sind vielfach mit der Art der Ernährung und dem Energiehaushalt verbunden.

■ Wirkung von Hormonen auf Lp(a)

Es gibt eine sehr große Anzahl – teilweise widersprüchlicher Publikationen – über Lp(a) bei Diabetes mellitus. Zusammenfassend kann hier gesagt werden, daß Insulin keinen direkten Einfluß auf Lp(a) hat; Typ-I-Diabetiker haben kaum veränder-

te Lp(a)-Plasmaspiegel. Bei Typ-II-Diabetikern zeigt sich oft eine Senkung von Lp(a), welche sekundär durch die veränderten Lipoproteinmuster bedingt sein dürfte [14].

Schilddrüsenhormone hingegen haben einen signifikanten Einfluß auf Lp(a): Sie wirken Lp(a)-senkend – ihr Wirkmechanismus ist jedoch weitgehend unbekannt.

Die stärkste hormonelle Wirkung auf Lp(a) wurde für das Wachstumshormon (GH) beschrieben. Die hormonelle Wirkung von GH geht bekannterweise größtenteils auf die verursachte ILG-Ausschüttung in der Leber zurück. Interessanterweise haben jedoch GH und ILG-1 gegenteilige Effekte: Während GH die Konzentration von Lp(a) bis auf das 2fache steigert, bewirkt ILG-1 eine 50%ige Lp(a)-Senkung [15].

■ Mögliche Therapien von erhöhtem Lp(a)

Die ersten Arbeiten über Lp(a)-senkende Substanzen wurden im Jahre 1984 publiziert [16]. Albers et al. konnten damals zeigen, daß anabole Steroide, wie Stanazolol, eine 65%ige Senkung von Lp(a) bewirken. Ein sicheres Medikament für die Langzeittherapie konnte daraus jedoch nicht entwickelt werden. Erwähnenswert ist auch, daß Estrogene, aber auch Tamoxifen Lp(a) signifikant senken, wobei hier markante „Rebound-Effekte“ gefunden wurden, weshalb eine kontinuierliche HRT oft nicht den gewünschten Erfolg einer Lp(a)-Senkung zeigt.

Es hat auch nicht an Versuchen gefehlt, die Wirkung der handelsüblichen Cholesterin- und Triglyzeridsenker auf Lp(a) zu untersuchen. Überblickt man alle Studien mit Fibraten, so stellt man fest, daß Fibrate Lp(a) zwar bis zu 20–30 % senken können, allerdings zeigen Fibrate bei Patienten mit Hypertriglyzeridämie (des Typs II B, IV und V) auch oft gar keine Wirkung oder sogar einen Anstieg von Lp(a). Weitaus besser schneiden hier die Nikotinsäure sowie deren Derivate ab. Es wird ihnen eine universelle Wirkung – verursacht durch eine verminderte Apo(a)-Synthese und eine Lp(a)-Senkung – bis zu 30 % nachgesagt (reviewed in [17]). Nennenswert sind die Beobachtungen, daß Acetylsalicylsäure, aber auch Ascorbinsäure eine signifikante Lp(a)-senkende Wirkung aufweisen.

Die derzeit einzige anerkannte Therapie mit der notwendigen Wirkung und Möglichkeit der Langzeittherapie ist die Apherese (extrakorporale LDL- und Lp(a)-Elimination). Alle für familiäre Hypercholesterinämie beschriebenen Verfahren, wie „HELP“, Dextransulfatäule, Kaskadenfiltration u. a. m., wirken auf Lp(a) in gleicher Weise wie auf LDL. Ihre Anwendung ist jedoch teuer und für Patienten oft beschwerlich.

Wir haben daher andere Strategien zur Lp(a)-Senkung experimentell geprüft. Zunächst studierten wir die Wirkung von Substanzen, welche den Assembly von Lp(a) inhibieren, wie ϵ -Aminocapronsäure, Tranexamsäure und δ -Aminovaleriansäure. Transgene Mäuse, welche sowohl menschliches ApoB als auch Apo(a) exprimierten und Lp(a)-Plasmaspiegel von 15–40 mg% aufwiesen, wurden für 3 Wochen mit den oben erwähnten Substanzen behandelt [18]. Zu unserer Überraschung zeigte sich jedoch, daß das Lp(a) auf das 2- bis 3fache anstieg. Der Wirkmechanismus konnte von uns geklärt werden.

Eine derzeit noch futuristische Therapiemethode ist die „anti-sense oligonucleotide“-Strategie. Hier wird ein *In-vivo*-Gentransfer vorgenommen, wobei Vektoren injiziert werden, welche im Zielgewebe die Bildung von Oligonukleotiden be-

wirken, die komplementär zur Messenger-RNA des entsprechenden Proteins sind. Auf diese Weise ist es uns gelungen, die Lp(a)-Biosynthese in transfektierten Leberzellen vollständig zu supprimieren [19].

■ Statine und Lp(a)

Bei der Strategie, Lp(a) mittels Statinen zu senken, sind folgende Überlegungen wichtig:

1. Die cholesterinsenkende Wirkung von Statinen ist dadurch begründet, daß sie die Schlüsselenzyme der Cholesterinbiosynthese (vor allem HMG-CoA-Reduktase) kompetitiv inhibieren. Die Zelle produziert daher wenig Cholesterin und gibt das Signal, Cholesterin von außen über den LDL-R aufzunehmen (d. h. der LDL-R wird überexprimiert).
2. Lp(a) bindet *in vitro* nur schwach an den LDL-R. *In vivo* scheint der LDL-R jedoch nicht für den Lp(a)-Katabolismus wichtig zu sein.
3. Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) zeigen nicht nur sehr hohe Plasmakonzentrationen von LDL, sondern auch das Lp(a) ist 2- bis 3fach erhöht; der Grund dafür ist unbekannt.

Mit diesem Hintergrundwissen erforschten wir in einem Pilotprojekt an 24 Patienten mit niedrigen, mittleren und hohen LP(a)-Werten die Wirkung von Simvastatin auf die Lp(a)-Plasmaspiegel. Die Wirkung war sehr uneinheitlich: Etwa 1/3 der Patienten reagierte mit einer Lp(a)-Senkung, 1/3 mit einer Erhöhung und beim Rest blieb das Lp(a) unverändert. Es konnte keine Korrelation der Wirkung mit Lp(a)-Ausgangswerten oder mit der Apo(a)-Isoform gefunden werden.

In den Jahren danach erfolgten zahlreiche ähnliche Studien – alle mit dem gleichen Ergebnis unserer Pilotstudie, nämlich daß Statine in Summe keine signifikante Wirkung auf Lp(a) besitzen (reviewed in [17]). Bei sehr hohen Dosen von Atorvastatin wurde eine leichte Lp(a)-Senkung (–14 %) beschrieben. Dieser Befund wurde bisher aber nicht bestätigt.

Die derzeitigen Empfehlungen verschiedener Atherosklerose-Gesellschaften sowie der NCEP und AHA sind, bei gleichzeitiger Erhöhung von LDL und Lp(a) (vor allem erstes) zu therapieren, da die Kombination ein besonderes Risiko in sich birgt. Hier steht natürlich die Apherese im Vordergrund, obwohl sie keine einfache Langzeittherapie darstellt. Mit Spannung erwarten wir die Entwicklungen neuer Lp(a)-senkender Präparate, welche von der pharmazeutischen Industrie angestrebt werden. Hier stehen ACAT-Inhibitoren sowie synthetische Steroide im Vordergrund.

■ Danksagung

Die hier zitierten Originalarbeiten des eigenen Institutes wurden durch Projekte des FWF (SFB F702) sowie der ÖNB (Proj. Nr. 7475) finanziert.

Literatur

1. Kostner GM, Krempler F. Lipoprotein(a). *Curr Opin Lipidol* 1992; 3: 279–84.
2. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, Scanu AM,

Lawn RM. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) in homologous to plasminogen. *Nature* 1987; 330: 132–7.

3. Kostner GM, Gries A, Pometta M, Molinari E, Pichler P, Aicher H. Immunochemical determination of lipoprotein Lp(a): comparison of

- Laurell electrophoresis and ELISA. *Clin Chim Acta* 1990; 188: 187–92.
4. Puckey L, Knight B. Dietary and genetic interactions in the regulation of plasma lipoprotein(a). *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: 35–40.
5. Kraft HG, Lingenhel A, Pang RWC, Delport R, Trommsdorff M, Vermaak H, Janus ED, Utermann G. Frequency distributions of apo-lipoprotein(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.
6. Kronenberg F, Utermann G, Dieplinger H. Lipoprotein(a) in renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 1–25.
7. Marth E, Cazzolato G, Bittolo Bon G, Avogaro P, Kostner GM. Serum concentrations of Lp(a) and other lipoprotein parameters in heavy alcohol consumers. *Ann Nutr Metab* 1982; 26: 56–62.
8. Frank F, Kostner GM. The role of Apo(a) kringle-IV's in the assembly of lipoprotein(a). *Prot Eng* 1997; 10: 297–304.
9. Krempler F, Kostner GM, Bolzano K, Sandhofer F. Turnover of lipoprotein Lp(a) in man. *J Clin Invest* 1980; 65: 1483–90.
10. Wo X, Kostner K, Frank S, Kostner GM. Assembly and catabolism of lipoprotein(a). In: Jocotot B, Mathe D, Fruchart JC (eds). 11th Int. Symposium on Atherosclerosis. Paris 5–9 Oct. 97. 1998; 567–74.
11. Kostner K, Maurer G, Huber K, Stefenelli T, Dieplinger H, Steyrer E, Kostner GM. Urinary excretion of Apo(a) fragments: role in Apo(a) catabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 905–11.
12. Kostner GM, Avogaro P, Cazzolato G, Marth E, Bittolo Bon G. Lipoprotein Lp(a) and the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1981; 38: 51–61.
13. Maher VMG, Brown BG. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1995; 6: 229–35.
14. Rain+water DL, Haffner SM. Insulin and 2-hour glucose levels are inversely related to Lp(a) concentrations controlled for LPA genotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1335–41.
15. 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.
16. Albers JJ, Taggart McA H, Applebaum-Bowden D, Haffner S, Chesnut CH, Hazzard WR. Reduction of lecithin-cholesterol acyl-transferase, apolipoprotein D and the Lp(a) lipoprotein with the anabolic steroid stanozolol. *Biochim Biophys Acta* 1984; 795: 293–6.
17. Angelin B. Therapy for lowering lipoprotein(a) levels. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 337–41.
18. Frank S, Hrzenjak A, Kostner K, Sattler W, Kostner GM. Effect of tranexamic acid and δ -amino valeric acid on Lp(a) metabolism in transgenic mice. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1438: 99–110.
19. Frank S, Gauster M, Strauss J, Hrzenjak A, Kostner GM. Adenovirus mediated apo(a)-antisense-RNA expression efficiently inhibits apo(a) synthesis in vitro and in vivo. *Gene Therapy* 2001; 8: 425–30.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)