

Koroner Kalp Hastalarında Damar Tıkanıklığı ile Serum Total ve Lipide Bağlı Sialik Asit Düzeyleri Arasındaki İlişki^[*]

The Relationship between Vessel Obstruction and Serum Total and Lipid-Bound Sialic Acid Levels in Patients with Coronary Heart Disease

Selma Süer GÖKMEN, Gülsen KILIÇLI, Fatih ÖZÇELİK, Atilla BİRŞİN, Şendoğan GÜLEN

Amaç: Damar tıkanıklığı olan koroner kalp hastaları ve damar tıkanıklığı olmayan hastalar serum total ve lipide bağlı sialik asit düzeyleri yönünden karşılaştırıldı.

Hastalar ve Yöntemler: Anjiyografi ile damar tıkanıklığı saptanmış 42 koroner kalp hastasında (29 erkek, 13 kadın; ort. yaşı 58; dağılım 32-75) ve damar tıkanıklığı saptanmamış 35 hastada (22 erkek, 13 kadın; ort. yaşı 54; dağılım 39-75) serum total sialik asit ve lipide bağlı sialik asit düzeyleri ölçüldü. Total sialik asit düzeyleri Warren yöntemi ile, lipide bağlı sialik asit düzeyleri Katopodis yöntemi ile belirlendi. Gruplar tek yönlü ANOVA testi ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Damar tıkanıklığı olan koroner kalp hastalarında serum total sialik asit (81.01 ± 10.10 mg/dl) ve lipide bağlı sialik asit (33.59 ± 7.00 mg/dl) düzeyleri, damar tıkanıklığı saptanmamış hastalara (sırasıyla 65.18 ± 10.23 mg/dl ve 25.28 ± 7.40 mg/dl) göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p < 0.001$).

Sonuç: Serum total ve lipide bağlı sialik asit düzeylerinin ölçülmesi, damar tıkanıklığı olan koroner kalp hastalarını damar tıkanıklığı olmayan hastalardan ayırmada yardımcı olabilir.

Anahtar Sözcükler: Akut faz proteinleri; anjina pectoris/kan; biyolojik belirteçler; serebrovasküler hastalıklar/kan; göğüs ağrısı/kan; koroner anjiyografi; koroner arterioskleroz; koroner hastalık/kan; lipid/kan; lipoprotein, HDL kolesterol; miyokard infarktüsü/kan; risk faktörleri; sialik asit/kan.

Objectives: This study was designed to compare serum total and lipid-bound sialic acid levels obtained from patients with and without coronary obstruction.

Patients and Methods: Serum total and lipid-bound sialic acid levels were determined in 42 patients (29 men, 13 women; mean age 58 years; range 32 to 75 years) with angiographically documented coronary obstruction and in 35 patients (22 men, 13 women; mean age 54 years; range 39 to 75 years) with no obstruction. Serum total and lipid-bound sialic acid levels were determined by the methods of Warren and Katopodis, respectively. The results were compared with the use of one-way ANOVA test.

Results: Serum total and lipid-bound sialic acid levels were significantly higher in patients with coronary obstruction (81.01 ± 10.10 mg/dl and 33.59 ± 7.00 mg/dl, respectively) when compared with those of patients with no obstruction (65.18 ± 10.23 mg/dl and 25.28 ± 7.40 mg/dl, respectively) ($p < 0.001$).

Conclusion: The measurement of serum total and lipid-bound sialic acid levels may be useful in distinguishing between patients with and without coronary obstruction.

Key Words: Acute-phase proteins; angina pectoris/blood; biological markers/blood; cerebrovascular disorders/blood; chest pain/blood; coronary angiography; coronary arteriosclerosis; coronary disease/blood; lipids/blood; lipoproteins, HDL cholesterol; myocardial infarction/blood; risk factors; sialic acids/blood.

^{*}"7th Meeting of Balkan Clinical Laboratory Federation" Kongresi'nde sunulmuştur (1-7 Kasım 1999, Antalya).

Trakya Üniversitesi Tip Fakültesi, (Gökmen, Doç. Dr.; Kılıçlı, Asist. Dr.; Gülen, Prof. Dr.) Biyokimya Anabilim Dalı; (Özçelik, Doç. Dr.; Birsin, Asist. Dr.) Kardiyoloji Anabilim Dalı.

İletişim adresi: Dr. Selma Süer Gökmən. Trakya Üniversitesi Tip Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, 22030 Edirne.

Tel: 0284 - 235 76 41 / 1618 Faks: 0284 - 235 15 64 e-posta: oner@turk.net

Büyük arterlerin bozukluğunu olan ateroskleroz koroner arter, aortik anevrizma ve alt ekstremitelere ait arteriyel hastalıkların temelini oluşturur.^[1-3] Aterosklerotik lezyon, genellikle başlangıç fazından fibrotik faza doğru ilerler. Başlangıç fazı, endotel hasarını veya fonksiyon bozukluğunu ve yağlı çizginin oluşumunu içerir. Bu dönemde subendotelde köpük hücre oluşumu izlenir. Fibrotik fazda ise düz kas hücre proliferasyonu vardır.^[4] Lipoproteinlerin modifikasiyonunun, endotel hücre fonksiyon bozukluğunu ve köpük hücre oluşumunu uyarmada önemli rol oynadığı bildirilmiştir.^[4-5]

Plazma membranının glikoproteinlerinde, glikolipidlerinde ve diğer hücre bölgelerinde bulunan açıllenmiş neuraminik asitlere sialik asit adı verilir.^[6,7] Hücrelerin elektronegatif yüklerine katkıda bulunmak, hücre yüzeyine ait birçok reseptörün temel komponenti olmak, glukokonjugatların makromoleküller yapılarını etkilemek ve birçok glukokonjugatın yıkılmasını önlemek gibi çeşitli biyolojik fonksiyonları vardır.^[8,9] Serum sialik asit konsantrasyonunun koroner kalp hastalığında^[10] ve miyokard infarktüsünde^[11-13] arttığı bildirilmiştir. Ayrıca, serum sialik asit düzeylerinin yükselmesinin kardiyovasküler kaynaklı ölümün bir habercisi olabileceği de ileri sürülmüştür.^[14,15] Serum total ve lipide bağlı sialik asidin diabetes mellitusta da yükseldiği bildirilmiş,^[16] özellikle total sialik asidin belirli diyabetik komplikasyonlarla ilişkisi olduğu gösterilmiştir.^[17,18]

Sağlıklı bireylerle yapılan karşılaştırmalarda, aterosklerotik hastalardan izole edilen düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL), daha düşük sialik asit içeriğine sahip olduğu^[19] ve agregat oluşturma özelliği taşıdığı bildirilmiştir.^[20,21]

Agregasyon, LDL'nin lipid birikimini uyarması için gereklidir.^[22] Sialik asidin, fibroblastların LDL'nin reseptör aracılığıyla alınmasını da kontrol ettiği bildirilmiş; sialik asit kalıntılarının uzaklaştırmasının, in vivo LDL'nin metabolik temizlenme hızında bir artışla sonuçlandığı gösterilmiştir.^[23,24]

Akut faz proteinleri oligosakkarid yan zincirlerinin terminal pozisyonunda sialik asit ka-

lintları içerdiginden,^[25] akut faz reaksiyonu sonucu akut faz reaktantlarının karaciğerden kana atılımlarındaki artmanın, sialik asit düzeylerinin yükselişinden sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür.^[12,13] Sialik asit konsantrasyonlarının yükselişi, sialik asit kalıntılarının glikoprotein ve glikolipidlerden uzaklaştırılmasını katalizeyen sialidaz aktivitesindeki bir artıştan da kaynaklanabilir.^[26,27]

Düz kas hücreleri tarafından bağ dokusu matriks üretimi ve lipid birikimi aterogenezdeki başlıca olaydır; bu durum, önce bir plajın, ardından da arteriyel lümeni tikayan bir trombusun oluşmasına yol açabilir. Sialik asidin serum ya da hücre yüzeyindeki glikoprotein ve glikolipidlerden artan oranda uzaklaştırılması, intraselüler lipid birikimini uyarabilir.

Bu çalışmada, damar tikanıklığı olan koroner kalp hastaları ve damar tikanıklığı olmayan hastalar serum total ve lipide bağlı sialik asit düzeyleri yönünden karşılaştırıldı. Damar tikanıklığı ile serum total ve lipide bağlı sialik asit düzeyleri arasında bir ilişkinin olup olmadığı; serum total ve lipide bağlı sialik asit düzeylerinin, damar tikanıklığı olan gerçek koroner kalp hastalarını, damar tikanıklığı olmayan hastaların ayırmada biyokimyasal bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağı araştırıldı.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, damar tikanıklığı olmayan 35 hasta (22 erkek, 13 kadın; ort. yaş 54; dağılım 39-75) ile damar tikanıklığı belirlenen ve koroner kalp hastası olan 42 olgu (29 erkek, 13 kadın; ort. yaş 58; dağılım 32-75) alındı. Diyabet ya da renal yetmezlik belirlenenler, ateşi ve lökositozu olanlar çalışmaya alınmadı. Hastaların periferal kan örnekleri Kardiyoloji Anabilim Dalı tarafından sağlandı; ardından, hastalara anjiyografi yapılarak damar tikanıklığı derecesi belirlendi. On yedi hastanın tek, 25'inin 2-3 damarı tikaldi. Yüzde ellinin üzerindeki damar tikanıklığı patolojik olarak kabul edildi. Hastaların 13'ü antihipertansif, ikisi antitrombotik, dördü antihipertansif tedavi yanı sıra antitrombotik tedavi göründü; diğerleri herhangi bir ilaç almıyordu.

Damar tikanıklığı olmayan hasta grubunu anjina pektoris gibi göğüs ağrısı ile başvurmuş, "gerçekte koroner kalp hastalığı olmayan" ve anjiyografide damar tikanıklığı yüzde ellinin altında olan, yalancı pozitif efor testinde mikrovasküler spazm veya varyant anjini belirlenen olgular oluşturdu.

Sialik asit tayininde, Warren tarafından tanımlanmış olan tiyobarbitürık asit yöntemi kullanıldı.^[28] Sialik asit tayininden önce, serumlar 0.1 N H₂SO₄ ile 80°C'de, bir saat inkübe edilerek bağlı sialik asidin çözülmesi sağlandı; 25, 50, 75 ve 100 mg/ml konsantrasyonunda standard N-asetylneuraminik asit (Sigma) solüsyonları kullanılarak bir kalibrasyon eğrisi elde edildi. Lipide bağlı sialik asit, Katopodis ve ark.^[29] tarafından önerilmiş yöntemle tayin edildi. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar için tek yönlü ANOVA testi kullanıldı.

BULGULAR

Serum total ve lipide bağlı sialik asit düzeyleri, damar tikanıklığı olan koroner kalp hastalarında sırasıyla 81.01 ± 10.10 mg/dl ve 33.59 ± 7.00 mg/dl, damar tikanıklığı olmayan hastalarda ise 65.18 ± 10.23 mg/dl ve 25.28 ± 7.40 mg/dl bulundu. Damar tikanıklığı olan koroner kalp hastalarında serum total sialik asit ve lipide bağlı sialik asit düzeyleri, damar tikanıklığı saptanmamış hastalara göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p < 0.001$).

TARTIŞMA

Ateroskleroz, kolesterol metabolizmasının düzensizliği ve damar duvarı içindeki düz kas hücrelerinin ve makrofajların birikimi ile kendini gösteren, vasküler bir hastalıktır.^[30] Dolaşımındaki lipoproteinler, ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol oynar.^[1,31] Modifiye olmuş LDL, kolesterol esterlerinin birikimini ve makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü başlatır.^[32] İnsan kanında birkaç tip modifiye LDL'nin bulunabileceği gösterilmiştir.^[5,19,20,33] Sialidaz (N-Asetilneuramnidaz), terminal sialik asit kalıntılarını glikoproteinlerden ve glikolipidlerden ayıran bir enzimdir.^[26,27] Biyolojik sistemlerde, sialik asit kalıntılarının bir glikoproteinden uzaklaştırılması (desialilasyon), onun antijenik eksp-

resyonunu, reseptörler tarafından tanımmasını ve dolaşımda kalma süresini etkileyebilir.^[34] Apoprotein B, sialik asit içerdiginden, bazı lipoproteinler (LDL ve VLDL gibi) aynı zamanda glikoproteindir.^[35]

Düşük yoğunluklu lipoproteinin sialidaz aracılığıyla desialilasyonu, bu lipoproteini aterojenik hale getirir ve ona intraselüler lipid birikmini uyarabilme özelliği kazandırır.^[19,22] Son yıllarda, aterosklerotik bireylerden izole edilen LDL'nin sağlıklı bireylerin LDL'sinden daha düşük bir sialik asit içeriğine sahip olduğu,^[19] koroner kalp hastalığında^[10] miyokard infarktüsünde^[11-13] ve diabetes mellitusta^[16-18] serum total sialik asit düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Düşük yoğunluklu lipoproteinden^[23,24] ya da endotelial hücre yüzeyinden^[36] sialik asit kalıntılarının uzaklaştırılmasının LDL'nin reseptör aracılıklı endositoz hızında bir artışı başlattığı bildirilmiştir.

Endotelin, aterogenezin erken döneminde oluşan olaylarda önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Aterogenezdeki ilk olay, düz kas hücrelerinin konnektif doku matriksini üretmeleri ve lipid birikimidir. Bu olayı plak oluşumu, kan akımının yavaşlaması ve arter lümenini tikayan trombus oluşumu izler.^[37,38] Sialik asidin serum ya da hücre yüzeyindeki glikoproteinlerden ve glikolipidlerden artan oranda uzaklaştırılması, intraselüler lipid birikmini uyarabilir.

Çalışmamız hem serum total sialik asit düzeylerinin, hem de serum lipide bağlı sialik asit düzeylerinin damar tikanıklığı olan koroner kalp hastalarında, damar tikanıklığı olmayan hastalara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir ($p < 0.001$).

Serum total sialik asit konsantrasyonundaki artış, yapısında sialik asit içeren akut faz proteinlerinin karaciğer tarafından kana daha fazla salınmasından kaynaklanıyor olabilir. Plazma total ve lipide bağlı sialik asit düzeylerinin miyokard infarktüslü hastalarda bazı akut faz proteinleri ile doğru orantılı olarak yükseldiği gösterilmiştir.^[12,13] Aterosklerozun da akut faz proteinlerini içeren kronik bir enflamatuvvar olay olduğu ileri sürülmüştür.^[39] Plazmadaki artmış sialik asid konsantrasyonunun bir diğer kaynağı

sialidaz enziminin aktivitesindeki artış olabilir. Miyokard infartüsünde,^[40] koroner kalp hastalığında^[41] ve diabetes mellitusta^[42] sialidaz aktivitesinde artış olduğu bildirilmiştir. Sialidaz aktivitesindeki artış, plazma membranlarındaki glikoprotein ve glikolipidlerden sialik asit kalıntılarını uzaklaştırarak serum total sialik asit konstantrasyonunda bir artışı başlatabilir. Sialidaz etkisiyle plazmadaki LDL'den de sialik asit kalıntıları ayrılabilir ve bu lipoproteini aterojenik hale getirebilir.^[19,22]

Total sialik asit hem serbest, hem de bağlı sialik asidi içerdiginden plazmadaki lipoproteinerden ayrılan sialik asidin serumdaki total sialik asit miktarını değiştirmeyeceği ve sadece, lipide bağlı sialik asit fraksiyonunda bir azalmaya neden olabileceği açıklır. Ancak, bulgularımız serum total sialik asidin yanında lipide bağlı sialik asit düzeylerinde de bir artış olduğunu göstermektedir. Lipide bağlı sialik asit düzeylerindeki bu yükseklikten, normalde aterosklerotik hastalarda artmış düzeylerde bulunduğu bildirilen lipoprotein (a) sorumlu olabilir.^[43] Lipoprotein (a)'nın çok sayıda sialik asit kalıntısı içerdiği^[44] ve bu kalıntılar aracılığıyla sialik asidini kaybetmiş olan pozitif yüklü LDL ile agregatlar oluşturabildiği bildirilmiştir.^[45] Sialik asit kalıntılarının asialoglukonjugatlara transferini katalizleyen enzim sialiltransferaz^[46] aktivitesindeki artış da, lipide bağlı sialik asit düzeylerinde bulduğumuz bu yükseklikten, diğer bir deyişle lipoprotein (a)'ya sialik asit kalıntılarının eklenmesinden sorumlu olabilir. Sialiltransferaz aktivitesinin trombosit agregasyonu yapan bileşikler tarafından uyarıldığı da gösterilmiştir.^[47]

Allain ve ark.^[10] plazma sialik asit düzeyi ve hastalık koroner arter sayısı arasında korelasyon bulduğunu regresyon analizi ile göstermiştir. Wu ve ark.^[48] semisubjektif skorlama sistemi ile, plazma sialik asit düzeyi ve ateromatöz birikinti arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadığını ileri sürmüştür. Çalışmamızda, damar tıkanıklığı olan koroner kalp hastalarının serum total ve lipide bağlı sialik asit düzeylerinin, damar tıkanıklığı olmayan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunduğu

gösterdi. Bunun, hücresel lipid biriminin ve dolayısıyla ateroskleroz gelişiminin uyarılmasında, artmış desialilasyonun önemini ortaya koyan bir bulgu olduğuna inanıyoruz.

Bu çalışma ile damar tıkanıklığı olan koroner kalp hastalarında, damar tıkanıklığı olmayan hastalara göre artmış olarak bulunan serum total ve lipide bağlı sialik asit düzeylerinin, anjiyografi kararı vermede diğer ölçütlerin yanında önemli bir role sahip olabileceğini历来り sürebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA. A modern view of atherogenesis. *Am J Cardiol* 1993;71:9B-14B.
2. Bell FP, Adamson IL, Schwartz CJ. Aortic endothelial permeability to albumin: focal and regional patterns of uptake and transmural distribution of ¹³¹I-albumin in the young pig. *Exp Mol Pathol* 1974; 20:57-68.
3. Feldman DL, Hoff HF, Gerrity RG. Immunohistochemical localization of apoprotein B in aortas from hyperlipemic swine. Preferential accumulation in lesion-prone areas. *Arch Pathol Lab Med* 1984;108: 817-22.
4. Lopes-Virella MF, Virella G. Immune mechanisms of atherosclerosis in diabetes mellitus. *Diabetes* 1992;41 (Suppl 2):86-91.
5. Mol MJ, Demacker PN, Stalenhoef AF. The role of modification of lipoproteins and of the immune system in early atherogenesis. *Neth J Med* 1993;43: 83-90.
6. Cook GM. Techniques for the analysis of membrane carbohydrates. In: Maddy AH, editor. *Biochemical analysis of membranes*. 1st ed. London: Wiley & Sons; 1976. p. 287-92.
7. Moss DW. Post-translationally modified forms of enzymes of diagnostic importance. In: Werner M, Goldberg DM, editors. *Selected topics in clinical enzymology*. 1st ed. Berlin: De Gruyter; 1984. p. 515-33.
8. Schauer R. Chemistry, metabolism and biological functions of sialic acids. In: Stuart T, Horton D, editors. *Advances in carbohydrate chemistry and biochemistry*. 1st ed. New York: Academic Press; 1982. p. 131-234.
9. Schauer R. Sialic acids and their role as biological masks. *Trends Biochem Sci* 1985;10:357-60.
10. Allain P, Olivier E, Le Bouil A, Benoit C, Geslin P, Taddei A. Augmentation de la concentration d'acide sialique dans le plasma de malades atteints de coronopathies. *Presse Med* 1996;25:96-8.
11. Succari M, Foglietti MJ, Percheron F. Perchlorosoluble glycoproteins and myocardial infarct: modifications of the carbohydrate moiety. *Pathol Biol* 1982; 30:151-4. [Abstract]
12. Haq M, Haq S, Tutt P, Crook M. Serum total sialic acid and lipid-associated sialic acid in normal indi-

- viduals and patients with myocardial infarction, and their relationship to acute phase proteins. *Ann Clin Biochem* 1993;30:383-6.
13. Crook M, Haq M, Haq S, Tutt P. Plasma sialic acid and acute-phase proteins in patients with myocardial infarction. *Angiology* 1994;45:709-15.
 14. Lindberg G, Eklund GA, Gullberg B, Rastam L. Serum sialic acid concentration and cardiovascular mortality. *BMJ* 1991;302:143-6.
 15. Lindberg G, Rastam L, Gullberg B, Eklund GA, Tornberg S. Serum sialic acid concentration and smoking: a population based study. *BMJ* 1991;303: 1306-7.
 16. Shwarts LS, Paukman LI. Diabetic angiopathies and mucopolysaccharide metabolism. *Probl Endocrinol* 1971;17:37-41. [Abstract]
 17. Tomino Y, Inoue W, Yagame M, Nomoto Y, Sakai H, Ito K, et al. Measurement of sialic acid and acute phase reactant proteins in sera of patients with diabetic nephropathy. *J Diabet Complications* 1988;2: 175-8.
 18. Powrie JK, Watts GF, Crook MA, Ingham JN, Taub NA, Shaw KM. Serum sialic acid and the long-term complications of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 1996;13:238-42.
 19. Orekhov AN, Tertov VV, Mukhin DN, Mikhailenko IA. Modification of low density lipoprotein by desialylation causes lipid accumulation in cultured cells: discovery of desialylated lipoprotein with altered cellular metabolism in the blood of atherosclerotic patients. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;162: 206-11.
 20. Tertov VV, Sobenin IA, Gabbasov ZA, Popov EG, Yarovslavov AA, Jauhiainen M, et al. Three types of naturally occurring modified lipoproteins induce intracellular lipid accumulation in human aortic intimal cells-the role of lipoprotein aggregation. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992;30:171-8.
 21. Tertov VV, Sobenin IA, Orekhov AN. Characterization of desialylated low-density lipoproteins which cause intracellular lipid accumulation. *Int J Tissue React* 1992;14:155-62.
 22. Tertov VV, Sobenin IA, Gabbasov ZA, Popov EG, Orekhov AN. Lipoprotein aggregation as an essential condition of intracellular lipid accumulation caused by modified low density lipoproteins. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;163:489-94.
 23. Malmendier CL, Delcroix C, Fontaine M. Effect of sialic acid removal on human low density lipoprotein catabolism in vivo. *Atherosclerosis* 1980;37:277-84.
 24. Filipovic I, Buddecke E. Desialylated low-density lipoprotein regulates cholesterol metabolism in receptor-deficient fibroblasts. *Eur J Biochem* 1979; 101:119-22.
 25. Taniuchi K, Chifu K, Hayashi N, Nakamachi Y, Yamaguchi N, Miyamoto Y, et al. A new enzymatic method for the determination of sialic acid in serum and its application for a marker of acute phase reactants. *Kobe J Med Sci* 1981;27:91-102.
 26. Fingerhut R, van der Horst GT, Verheijen FW, Conzelmann E. Degradation of gangliosides by the lysosomal sialidase requires an activator protein. *Eur J Biochem* 1992;208:623-9.
 27. Michalski JC, Corfield AP, Schauer R. Properties of human liver lysosomal sialidase. *Biol Chem Hoppe Seyler* 1986;367:715-22.
 28. Gökmen SS, Kılıçlı G, Özçelik F, Türe M, Gülen Ş. Association between serum total and lipid-bound sialic acid concentration and the severity of coronary atherosclerosis. *J Lab Clin Med* 2002;140:110-8.
 29. Katopodis N, Hirshaut Y, Geller NL, Stock CC. Lipid-associated sialic acid test for the detection of human cancer. *Cancer Res* 1982;42:5270-5.
 30. Hajjar DP, Pomerantz KB. Signal transduction in atherosclerosis: integration of cytokines and the eicosanoid network. *FASEB J* 1992;6:2933-41.
 31. Walldius G, Regnstrom J, Nilsson J, Johansson J, Schafer-Elinder L, Moelgaard J, et al. The role of lipids and antioxidative factors for development of atherosclerosis. The Probucol Quantitative Regression Swedish Trial (PQRST). *Am J Cardiol* 1993; 71:15B-19B.
 32. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989;320:915-24.
 33. Curtiss LK, Witztum JL. Plasma apolipoproteins AI, AII, B, CI, and E are glucosylated in hyperglycemic diabetic subjects. *Diabetes* 1985;34:452-61.
 34. Miyagi T, Tsuiki S. Purification and characterization of cytosolic sialidase from rat liver. *J Biol Chem* 1985;260:6710-6.
 35. Mayes PA. Lipid transport and storage. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, editors. *Harper's biochemistry*. 23rd ed. Connecticut: Appleton & Lange; 1993. p. 250-8.
 36. Sprague EA, Moser M, Edwards EH, Schwartz CJ. Stimulation of receptor-mediated low density lipoprotein endocytosis in neuraminidase-treated cultured bovine aortic endothelial cells. *J Cell Physiol* 1988;137:251-62.
 37. Chobanian AV. Pathophysiology of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1992;70:3G-7G.
 38. Davies MJ, Woolf N. Atherosclerosis: what is it and why does it occur? *Br Heart J* 1993;69(1 Suppl):S3-11.
 39. Stuart J, George AJ, Davies AJ, Auckland A, Hurlow RA. Haematological stress syndrome in atherosclerosis. *J Clin Pathol* 1981;34:464-7.
 40. Hanson VA, Shettigar UR, Loungani RR, Nadicka MD. Plasma sialidase activity in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1987;114(1 Pt 1):59-63.
 41. Sönmez H, Süer S, Ulutin T, Kökoğlu E, Üçışık N. The relationship of various factors in the pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 1998;4:105-10.
 42. Sönmez H, Süer S, Güngör Z, Kökoğlu E, İsbir T. Sialidase activities and sialic acid levels of the liver and serum from streptozotocin induced diabetic rats. *Diabetes Res* 1997;32:101-6.
 43. Rhoads GG, Dahlen G, Berg K, Morton NE, Dannenberg AL. Lp(a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. *JAMA* 1986;256:2540-4.

44. 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.
45. Yashiro A, O'Neil J, Hoff HF. Insoluble complex formation of lipoprotein (a) with low density lipoprotein in the presence of calcium ions. *J Biol Chem* 1993;268:4709-15.
46. Broquet P, Baubichon-Cortay H, George P, Louisot P. Glycoprotein sialyltransferases in eucaryotic cells. *Int J Biochem* 1991;23:385-9.
47. Wu KK, Ku CS. Stimulation of platelet surface sialyltransferase activity by platelet aggregating agents. *Thromb Res* 1978;13:183-92.
48. Wu EB, Lumb P, Chambers JB, Crook MA. Plasma sialic acid and coronary artery atheromatous load in patients with stable chest pain. *Atherosclerosis* 1999; 145:261-6.