

# Aterosklerotik Koroner Arter Hastalığında Bir Risk Göstergesi Olarak Lipoprotein (a)'nın Değeri

THE VALUE OF LIPOPROTEIN(a) AS A PREDICTOR OF ATHEROSCLEROTIC CORONARY ARTERY DISEASE

Tevfik GÜRMENT, Servet ÖZTÜRK, Murat GÜLBARAN, Hüseyin BULUR, Kemalettin ŞİŞLİ, Haşim MUTLU

İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, İSTANBUL

## ÖZET

Bu çalışmada lipoprotein (a)'nın aterosklerotik koroner arter hastalığı risk göstergesi olarak değeri araştırıldı.

Anjiyografi ile koroner arter hastalığı saptanan 59 olgu, ve kontrol grubunu oluşturan 20 olguda plazma Lp(a) ve diğer lipid düzeyleri incelendi. Hasta grubundaki olguların Lp(a) ortalama düzeyi ve Lp(a) düzeyi 30 mg/dl'den yüksek olan olguların sayısı, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Bir, iki ve üç damar hastalığı grupları arasında gerek ortalama Lp(a) düzeyi yönünden, gerekse Lp(a) düzeyi 30 mg/dl'yi geçen olguların sayısı yönünden anlamlı fark saptanmadı. Normokolesterolemik olgular ayrı olarak değerlendirildiğinde hasta grubundaki olguların ortalama Lp(a) düzeyi ve bu grupta Lp(a) 30 mg/dl'nin üzerinde olan olguların sayısı normokolesterolemik kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, total kolesterol/HDL ve trigliserid değerleri yönünden gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sigara alışkanlığı dışındaki risk faktörleri açısından kontrol ve hasta grubu arasında anlamlı bir fark yoktu. Sigara içenlerin sayısı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Ancak sigara içmeyenler ayrı olarak değerlendirildiğinde; sigara içmeyen koroner arter hastalarında hem ortalama Lp(a) düzeyi hem de Lp(a) düzeyi 30 mg/dl'den yüksek olan olguların sayısı, sigara içmeyen ve koroner arterleri normal bulunan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Bu bulgularla, Lp(a)'nın diğerlerinden bağımsız bir risk faktörü olduğu, kişisel veya ailevi erken ateroskleroz hikayesi olan kişilerde ve özellikle normolipidemik olanlarda risk tayini amacıyla plazma Lp(a) düzeyi ölçülmesinde yarar bulunduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Lipoprotein (a), Koroner arter hastalığı

TKlin Kardiyoloji 1996, 9:1-5

Geliş Tarihi: 20.11.1995

Yazışma Adresi: Dr.TevfikGÜRMENT  
İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü,  
Haseki, İSTANBUL

T Klin J Cardiol 1996, 9

## SUMMARY

In this study we investigated the value of Lp(a) as a predictor of atherosclerotic coronary artery disease (CAD).

We determined plasma levels of Lp(a) in 59 patients with angiographically documented CAD, and in 20 control subjects free of CAD confirmed with angiography. Patients with CAD had higher Lp(a) levels and higher prevalence of Lp(a) excess (>30 mg/dl) than did control subjects. Furthermore, normokolesterolemik patients with CAD had higher Lp(a) levels and higher prevalence of Lp(a) excess than did normokolesterolemik control subjects. No significant differences were seen for total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol and triglyceride between the CAD cases and the control group. No significant differences were noted concerning risk factors other than smoking between the two groups. In the group with CAD there were significantly more smokers. But if one would evaluate separately, similarly non-smoker patients with CAD had higher plasma levels of Lp(a) and higher prevalence of Lp(a) excess than did non-smoker control subjects.

We concluded that Lp(a) is an independent risk factor for atherosclerotic coronary heart disease and in selected subjects with history of premature atherosclerosis especially in normokolesterolemik cases the measurement of Lp(a) must be considered for assessment of overall risk.

Key Words: Lipoprotein (a), Coronary artery disease

T Klin J Cardiol 1996, 9:1-5

İlk kez 1963'de Berg tarafından tarif edilen lipoprotein(a) [Lp(a)]'nın yapısı son yıllarda belirlenmiştir. Lp(a)'nın protein bölümü, bir veya iki apo(a)'ya disülfid bağı ile bağlanmış apo B-100'den oluşur (1). Apo B-

100'ün molekül ağırlığı yaklaşık 550.000'dir, başlıca karaciğer tarafından üretilir ve dolaşımında çoğunlukla LDL'ye bağlı olarak bulunur.

Lp(a)'nın ayırıcı özelliği olan apo(a), ağırlığının %30'u oranında karbonhidrat ve bir polipeptid zincirinden oluşur. Apo(a)'nın molekül ağırlığı polipeptid zincirinin büyüklüğüne göre 300.000-800.000 arasında değişmektedir.

Apo(a)'nın dev bir plasminojen mutanti olduğu düşünülmektedir. Apo(a)'daki proteaz bölgesinin fibrini parçalama özelliği yoktur, aminoasit süstitüsyonları nedeniyle bu bölge inaktiftir.

Plasma Lp(a) düzeyleri İnsanlar arasında büyük ölçüde, değişkenlik göstermektedir, buna karşın aynı kişide nisbeten sabittir (1,2). Plasma Lp(a) düzeyinin regülasyonundan sorumlu mekanizmalar henüz kesin olarak bilinmemektedir. Serum Lp(a) konsantrasyonundaki farklılıklar büyük ölçüde genetik ve apo(a) isoformlarının molekül ağırlıkları ile ters orantılıdır (3,4). Lackner ve arkadaşlarının yeni bir bildirisinde apo(a) allelinin büyüklüğü ile plasma Lp(a) düzeyleri arasında ters bir orantı olduğu gösterilmiştir (2).

1970'li yıllardan sonra Lp(a) ile ateroskleroz arasındaki ilişki yoğun araştırmalara konu olmuştur. Birçok çalışmada Lp(a)'nın bağımsız bir risk faktörü olduğunu düşündüren bulgular elde edilmiştir (5,6,7-14).

Bu çalışma, kendi toplumumuzda, anjiyografi ile tanı konmuş koroner arter hastalarındaki Lp(a) düzeylerini incelemek, Lp(a) yüksekliği ile koroner arter hastalığı varlığı ve derecesi arasında bağlantı olup olmadığını ve aterosklerotik koroner arter hastalığı riskini belirlemede Lp(a)'nın değerini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

## MATERYEL VE METOD

İÜ Kardiyoloji Enstitüsünde 1992-1993 yıllarında aterosklerotik koroner arter hastalığı klinik ön tanısıyla koroner anjiyografi yapılan 36-73 yaşları arasında 79 erkek olgu çalışmaya alındı. Anjiyografide koroner arter hastalığı saptanan 59 olgu (ortalama yaş: 53.3±7.6) hasta grubunu; Koroner arterleri normal bulunan 20 olgu (ortalama yaş: 50.4±9.6) kontrol grubunu oluşturdu.

Antilipid, beta bloke diüretik ilaç kullananlar, diabetes mellitus veya diğer metabolik hastalığı, kronik böbrek, karaciğer hastalığı, habis veya diğer sistemik hastalığı olanlar, son üç ay içinde miyokard infarktüsü, serebro vasküler olay, büyük cerrahi, travma, sistemik enfeksiyon geçirmiş olanlar çalışmaya alınmadı.

Ölçümler 12-14 saatlik açlık sonunda, kateterizasyon işleminden önce alınan 10 ml'lik ven kanı serumunda yapıldı.

Kolesterol, trigliserid, SGOT, SGPT, LDH, BUN, kreatinin, ürik asid, total protein, albumin, sodyum, potasyum düzeyleri ölçümü Technicon RA-1000 seçimli otoanalizöründe yapıldı.

Alkali fosfataz, HDL kolesterol düzeyleri ölçümü ticari kitlelerle yapıldı.

LDL kolesterol düzeyleri Friedwald formülüne göre hesaplandı: LDL kolesterol- total kolesterol - HDL kolesterol - trigliserid/5.

Plasma lipoprotein(a) düzeyi ölçümü enzim immunoassay yöntemiyle Tint Elize Lp(a) kiti kullanılarak yapıldı.

Koroner anjiyografi, femoral arter yoluyla ve Judkins tekniği ile yapıldı. Her pozisyonda 4 ila 8 ml arasında değişen Iopamidol koroner artere verilerek 35 mm sine filmine 25 kare/saniye hızında kayıt yapıldı. Sol koroner için en az 6, sağ koroner için en az 2 pozisyonda film çekildi. Büyük koroner arterlerden (sağ koroner arter, sol ön inen ve sirkumfleks arterler) birinde ve/veya büyük dallarında en az %50 darlık yapan aterosklerotik lezyon olduğunda bir damar hastalığı, ikisinde ve/veya büyük dallarında en az %50 darlık varsa iki, üçünde ve/veya büyük dallarında en az %50 darlık varsa üç damar hastalığı olarak değerlendirildi. Sol ana koroner arterdeki en az %40 darlık ayrıca belirtildi. Hastaların üçünde sol ana koroner lezyonu ile birlikte üç damar hastalığı vardı, bu nedenle ayrı bir grup oluşturulmadı.

İstatistik değerlendirmeler Mantel-Haenszel ki kare, anova (analysis of variance) ve Fischer kesin olasılık testleri ile yapıldı.

## BULGULAR

Olgular bir, iki ve üç damar hastalığı olarak üç gruba ayrıldı. Bu gruplar birbirleri ve kontrol grubu ile, tüm hasta grubu kontrol grubu ile ve hasta grubundaki normolipidemik olgular kontrol grubundaki normolipidemik olgularla karşılaştırıldı.

Hasta grubundaki olguların ortalama Lp(a) düzeyi kontrol grubuna göre yüksekti (sırasıyla 59.5±47.3 mg/dl, 33.5±47.5 mg/dl, p<0.01) (Tablo 1).

Bir, iki ve üç damar hastalığı gruplarında ortalama Lp(a) düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hasta grubunda Lp(a) düzeyi 30 mg/dl'nin üzerinde olan olguların sayısı, kontrol grubuna göre yüksek bulundu: Hasta grubunda 59 olgunun 40'ı (%67.8), kontrol grubunda 20 olgunun 5'i (%25), p=0.0008 (Tablo 2).

Kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında da bir, iki ve üç damar hastalığı gruplarında\* Lp(a) düzeyi 30 mg/dl üzerinde olan olguların sayısı yüksek bulundu: Bir damar hastalığı olan 21 olgunun 15'i (%71.4), p=0.002; iki damar hastalığı olan 16 olgunun 11'i (%68.8), p=0.008; üç damar hastalığı olan 22 olgunun 14'ü (%63.6), p=0.01 (Tablo 2).

Bir, iki ve üç damar hastalığı grupları arasında gerek Lp(a) düzeyleri ortalamaları, gerekse Lp(a) düzeyi 30 mg/dl'yi geçen olguların sayısı yönünden anlamlı bir fark bulunmadı.

Total kolesterol değeri 200 mg/dl'yi geçmeyen olgular ayrı olarak değerlendirildiğinde, normokolesterolemik hasta grubundaki olguların ortalama Lp(a) düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulundu (sırasıyla 71.4±51.5 mg/dl, 24.1±47.2 mg/dl, p<0.05) (Tablo 3). Normokolesterolemik hasta grubunda Lp(a) düzeyi 30 mg/dl'nin üzerinde olan olguların sayısı da normokolesterolemik kontrol grubuna göre yüksekti: Hasta grubunda 13 olgunun 10'u (%76.9), kontrol grubunda 9 olgunun 1'i (%11.1), p=0.003. Total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, total kolesterol/HDL-kolesterol,

**Tablo 1.** Kontrol grubu ile hasta grubunun serum lipid ve Lp(a) düzeylerinin karşılaştırılması

	Kontrol	Hasta	p değeri
Olgu sayısı	20	59	
Total kolesterol	228.55±67.76	238.18±42.66	AD
HDL-kolesterol	38.40±9.21	37.74±8.68	AD
LDL-kolesterol	151.68±49.94	165.25±36.04	AD
Trigliserid	203.30±235.78	179.10±112.84	AD
T.Kolesterol/HDL	6.19±2.10	6.72±1.98	AD
Lipoprotein(a)	33.53±47.47	59.47±47.31	<0.01

AD: Anlamlı değil

**Tablo 2.** Hasta grubunda ve bu gruptaki bir, iki' ve üç damar hastalığı alt gruplarında, Lp(a) düzeyi 30 mg/dl üzerinde olan olgu sayısının kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Olgu sayısı	Lp(a)> 30 mg/dl	pdeğeri
Kontrol	20	5(%25)	
Hasta	59	40(%67.79)	0.0008
1 damar	21	15(%71.42)	0.002
2 damar	16	11(%68.75)	0.008
3 damar	22	14(%63.63)	0.01

**Tablo 3.** Hasta ve kontrol gruplarındaki normokolesterolemik olguların serum lipid ve lipoprotein(a) düzeylerinin karşılaştırılması

	Kontrol	Hasta	pdeğeri
Olgu sayısı	9	13	
T.Kolesterol	168.55± 17.95	183.61±17.84	AD
HDL-Kolesterol	35.33±9.21	37.38±10.10	AD
LDL-Kolesterol	109.66±16.15	124.61±17.20	AD
Trigliserid	117.44±38.98	108.69±57.61	AD
T.Kolesterol/HDL	5.00±1.16	5.17±1.31	AD
Upoprotein(a)	24.06±47.16	71.44±51.51	0.05

AD: Anlamlı değil

**Tablo 4.** Kontrol grubu ile hasta grubunun diğer risk faktörleri yönünden karşılaştırılması

	Kontrol	Hasta	p değeri
Olgu sayısı	20	59	
Yaş	50.4±9.6	53.3±7.6	AD
Ailevi faktör	3(%15)	19(%32.2)	AD
Hipertansiyon	7(%35)	15(%25.4)	AD
Sigara	5(%25)	39(%66.1)	0.003

AD: Anlamlı değil

**Tablo 5.** Sigara içmeyen olgularda serum Lp(a) düzeyleri

	Kontrol	Hasta	p değeri
Olgu sayısı	15	20	
Lp(a) ortalaması	24.61±37.06	64.35±41.68	0.006
Lp(a)>30 mg/dl	2(% 13.33)	16(%80)	0.0003

trigliserid değerleri yönünden gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 1).

Diğer risk faktörlerinin etkisi değerlendirildiğinde, olguların tümü erkekti, kontrol ve hasta grubu arasında yaş, ailevi erken ateroskleroz hikayesi ve hipertansiyon yönünden anlamlı bir fark yoktu. Diabetik hastalar çalışmaya alınmamıştı. Sigara içenlerin sayısı hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4). Ancak sigara içmeyenler ayrı olarak değerlendirildiğinde; sigara içmeyen koroner arter hastalarında ortalama Lp(a) düzeyi, sigara içmeyen ve koroner arterleri normal bulunan olgularda göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla 64.4±41.7 mg/dl, 24.6±37.1 mg/dl, p=0.006). Lp(a) düzeyi 30 mg/dl'den yüksek olan olguların sayısı da hasta grubunda anlamlı olarak yüksekti: hasta grubunda 20 olgunun 16'sı (%80), kontrol grubunda 15 olgunun 2'si (%13.3), p<0.0003 (Tablo 5).

## TARTIŞMA

Kostner ve arkadaşları (8) miyokard infarktüsü (Mİ) geçirmiş orta yaşlı erkek hastalarda yaptıkları çalışmada, normolipidemik olgularda serum Lp(a) düzeyi 30 mg/dl'nin üzerinde olanlarda Mİ riskinin kontrol grubuna göre 1.75 kat, 50 mg/dl üzerinde olanlarda ise riskin 2.3 kat fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Mİ geçirmiş, Japon kökenli Hawai'li erkek hastalarda yapılan prospektif bir çalışmada, Lp(a) düzeyinin 20 mg/dl'yi aştığı olgularda Mİ riskinin arttığı belirlenmiştir (10).

Armstrong ve arkadaşları (11)'nin İsveçli 594 erkek hastada yaptıkları anjiyografik çalışmada, serum Lp(a) konsantrasyonu 30 mg/dl ve üzerinde olan olgu-

larda, 5 mg/dl ve altında olanlara göre koroner arter hastalığı için Odds oranı 2.7 kat yüksek bulunmuştur.

Dahlen ve arkadaşları (12) tarafından bildirilen benzer bir çalışmada, koroner anjiyografi yapılan 307 hasta incelenmiş, plasma Lp(a) düzeyleri ile koroner ateroskleroz arasında, diğer risk faktörlerinden bağımsız bir ilişki olduğu saptanmıştır.

Rosengren ve arkadaşları (14)'nin prospektif bir çalışmasında Lp(a) düzeyleri 36.5 mg/dl ve üzerinde olan grupta Mİ riski, Lp(a) düzeyleri 3.8 mg/dl ve altında olan gruba göre 3 kat yüksek bulunmuştur.

Plasma Lp(a) düzeyi kişiler arasında büyük ölçüde, bazen 1000 kata varan değişkenlik göstermektedir. Bu yüzden normal sınırlarının belirlenmesi güçtür. Yukarıda özetlenen ve diğer çalışmalarda, plasma Lp(a) düzeyi normal üst sınırı veya Lp(a) yüksekliği kriteri olarak, kontrol gruplarının 90. persentili alınmıştır. Örneğin Genest ve arkadaşları (16)'nin çalışmasında 760 olgulu kontrol grubunda 90. persentil 38.8 mg/dl olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda kontrol grubundaki olgu sayısı persentil eğrisi çizmek için yeterli değildir. Fakat farklı ülkelerde yapılmış olan birçok araştırmada 90. persentil 20-40 mg/dl arasındadır. Bu nedenle çalışmamızda Lp(a) yüksekliği kriteri olarak 30 mg/dl kabul edilmiştir.

Çalışmamızdaki olguların Lp(a) düzeyleri, beklenildiği gibi, büyük değişkenlik gösteriyordu (0.66-162.6, ortalama=52.9+48.4 mg/dl). Bu nedenle gruplar arasında Lp(a) düzeyleri ortalamalarının istatistiki anlamlı fark gösterebilmesi için olgu sayısının fazla olması gerekmektedir. Çalışmamızda kontrol grubu ile hasta grubunun Lp(a) düzeyleri ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmasına karşılık; bir, iki ve üç damar hastaları kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında farkın anlamlı bulunmaması olgu sayısının azlığı ile açıklanabilir.

Yukarıda belirtildiği gibi Lp(a) düzeyinin üst sınırı 30 mg/dl kabul edildiğinde, hem tüm hasta grubunda hem de bir, iki ve üç damar hastalığı alt gruplarında Lp(a) düzeyi yüksek olan olguların sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti.

Total kolesterol düzeyi 200 mg/dl'yi geçmeyen olgular ayrı olarak ele alındığında, olgu sayısı az olmasına rağmen hasta grubunda hem ortalama Lp(a) düzeyi hem de Lp(a) düzeyi yüksek olan olguların sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti.

LDL kolesterol düzeyinin yüksek, HDL kolesterol düzeyinin düşük olması, bilinen, bağımsız ateroskleroz risk faktörleridir. Çalışmamızda bu lipoprotein kolesterol düzeyleri yönünden gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen Lp(a)'nın koroner arter hastalarında anlamlı olarak yüksek bulunması, Lp(a)'nın risk göstergesi olarak önemini göstermektedir. Normokolesterolemik olgularda da benzer sonuçların alınması Lp(a)'nın değerini arttırmaktadır.

Koroner arter hastalığının varlığı ile serum Lp(a) düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların dışında, Dahlen ve arkadaşları (12)'nin 307 hastada yaptıkları incelemede, koroner arter lezyonları anjiyografi ile kantitatif olarak değerlendirilmiş, Lp(a) düzeyi ile koroner arter lezyonlarının derecesi arasında anlamlı bir bağlantı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise bir, iki ve üç damar hastalarının Lp(a) düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Sigara alışkanlığı dışındaki risk faktörleri açısından kontrol ve hasta grubu arasında anlamlı bir fark yoktu. Sigara içenlerin sayısı hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Ancak sigara içmeyenler ayrı olarak değerlendirildiğinde: sigara içmeyen koroner arter hastalarında Lp(a) düzeyleri ortalaması ve Lp(a) düzeyi 30 mg/dl'den yüksek olan olguların sayısı, sigara içmeyen ve koroner arterleri normal bulunan olgulara göre anlamlı olarak yüksekti.

Görüldüğü gibi çalışmamızdaki bulgular, Lp(a)'nın bilinen risk faktörlerinden bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildiren diğer araştırmalar (7,8,10-16) ile uyumludur.

Yüksek plasma Lp(a) düzeyinin erken ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü oluşturduğunun bilinmesi, kişisel veya ailevi erken ateroskleroz hikayesi tanımlayan şahıslarda total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol ve trigliserid düzeylerine ek olarak Lp(a) düzeyinin de ölçülmesi gerektiği fikrini desteklemektedir. Bu kişilerde plasma kolesterol ve trigliserid düzeyleri normal ise, Lp(a) düzeyi ölçümü daha da önem kazanmaktadır. Lp(a) düzeyleri yüksek bulunan kişilerin aile bireylerinde de ölçüm yapılmasında yarar vardır.

Plasma Lp(a) düzeylerinin aynı kişide önemli değişme göstermemesi nedeniyle, yaşam boyunca testin bir kez yapılması ile yetinilebilir. Lp(a) düzeyinin yüksek olduğu saptandığında, değiştirilebilir risk faktörleri aranmalı ve bertaraf edilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Scanu AM, Fless GM. Lp(a): Lipoprotein(a): Heterogeneity and biological relevance. *J Clin Invest* 1991; 85:1709-15.
2. Utermann G. The mysteries of lipoprotein(a). *Science* 1989; 246:904-10.
3. Hasstedt SJ, Williams RR. Three alleles for quantitative Lp(a). *Genet Epidemiol* 1986; 3:53-5.
4. Gaubatz JW, Ghanem KI, Guervera J Jr, et al. Polymorphic forms of human apolipoprotein(a): inheritance and relationship of their molecular weights to plasma levels of lipoprotein(a). *J Lipid Res* 1990; 31:603-13.
5. Wicklund O, Angelin B, Olofsson S-O, et al. Apolipoprotein(a) and ischemic heart disease in familial hypercholesterolemia. *Lancet* 1990; 335:1360-63.
6. Seed M, Hoppicher F, Reaveley D, et al. Relation of serum lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) phenotype to coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1990; 322:1494-99.

7. Frick MH, Dahlen G, Berg K, Valle M, Hekall P. Serum lipids in angiographically assessed coronary atherosclerosis. *Chest* 1978; 73:62-5.
8. Kostner GM, Avogaro P, Cazzolato G, Marth E, Blttolo-Bon G, Qunici GB. Lipoprotein Lp(a) and the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1981; 38:51-61.
9. Költringer P, Jürgens G. A dominant role of lipoprotein(a) in the investigation and evaluation of parameters indicating the development of cervical atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1985;58:187-98.
10. Fthoads GG, Dahlen G, Berg K, Morton NE, Dannenberg AL. Lp(a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. *JAMA* 1986; 256:2540-44.
11. Armstrong VW, Cremer P, Eberle E, et al. The association between serum Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1986; 62:249-57.
12. Dahlen GH, Guyton JR, Attar M, Farmer JA, Kautz JA, Gotto AM Jr. Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation* 1986; 74:758-65.
13. Murai A, Miyahara T, Fujimoto N, Matsuda M, Kameyama M. Lp(a) lipoprotein as a risk factor for coronary heart disease and cerebral infarction. *Atherosclerosis* 1986; 59:199-204.
14. Rosengren A, Wilhelmsen L, Eriksson E, Risberg B, Wedel H. Lipoprotein(a) and coronary heart disease: a prospective case-control study in a general population sample of middle aged men. *Br Med J* 1990; 301:1248-51.
15. Genest JJ, McNamara JR, Ordovas JM, et al. Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A-I and B and lipoprotein(a) abnormalities in men with premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:792-802.
16. Genest J, Jenner JL, McNamara JR, et al. Prevalence of lipoprotein(a) excess in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991;67:1039-45.