

Koroner Arter Hastalığı Tanısı Ve Erken Tanısında Lipoprotein (a)'nın Yeri

Uz. Dr. Enis TAMUĞUR, Prof. Dr. A. Mithat ÖZER

Dokuz Eylül Üniv. Tıp Fak. Biokimya Anabilim Dalı, İç Hastalıklar Anabilim Dalı Kardiyoloji Birimi, İZMİR.

ÖZET

Koroner arter hastalığının risk faktörleri arasında son zamanlarda serum lipoprotein (a) (Lp(a)) yükselmesi (Lp(a)) de sayılmaktadır. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) benzeri bir lipoprotein olan lipoprotein i(a) ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapılan bu çalışmada, kontrol grubunda 19.85 ± 7.78 mg/dl olarak saptanan serum lipoprotein (a) ortalama değeri, koroner arter hastalığı grubunda anlamlı ($p < 0.001$) yüksek (41.25 ± 10.20 mg/dl) bulunmuştur. Öte yandan, tanılma değerini belirlemek amacı ile koroner arter hastalarında lipoprotein (a)'nın yüksek olduğu olguların oranı araştırılmış ve 70 koroner arter hastasının 55'inde (%78) lipoprotein (a), üst risk sınırı olan 30 mg/dl den yüksek bulunmuştur. Total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-C), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-C), trigliserid gibi çalışılan diğer risk faktörleri ile karşılaştırılmıca, tanılma değerinin çok yüksek olduğu gözlenmiştir.

Sonuç olarak, konsantrasyonu yaşlanma ile değişmediği, çevresel koşullardan ise çok az etkilendiği bildirilen lipoprotein (a)'nın koroner arter hastalığının erken tanısında çok önemli bir faktör olduğu ve bu nedenle kardiyoloji kliniklerinin rutin incelemeler arasındaki yerini alması zorunluluğu saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Koroner arter hastalığı, Lipoproteinler, Lipoprotein (a)

Geliş Tarihi: 6.12.1989

Kabul Tarihi: 2.2.1990

Yazışma Adresi: Uz. Dr. Enis TAMUĞUR
Dokuz Eylül Üniv. Tıp Fak.
Biokimya Anabilim Dalı,
İnciraltı/İZMİR

SUMMARY

Recently, the high levels of serum lipoprotein (a) is being considered among the risk factors of coronary artery disease. This study was undertaken to investigate the relationship between lipoprotein (a), a low density lipoprotein-like (LDL-like) protein and coronary artery disease, and it was being found that the mean value of serum lipoprotein (a) in the coronary artery disease group (41.25 ± 10.20 mg/dl) was statistically higher than the control group's (19.85 ± 7.78 mg/dl) ($p < 0.001$). On the other hand to determine the prognostic value of lipoprotein (a) in coronary artery disease, the percentage of patients whose lipoprotein (a) levels were higher than the upper risk level 30 mg/dl, was being calculated and in 55 of 70 coronary artery patient (%78), serum lipoprotein (a) levels were being found higher than 30 mg/dl. Comparing to the other parameters-total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglyceride-investigated in this study, serum lipoprotein (a) levels were observed as a valuable diagnostic indicator of coronary artery disease.

Taking into consideration that lipoprotein (a) is not influenced by age and minimally influenced by environmental circumstance, it was concluded that the concentration of serum lipoprotein (a) is a very important indicator for the early diagnosis of coronary artery disease and it should take its place among the routine determinations of cardiology clinics.

Key Words: Coronary artery disease, Lipoproteins, Lipoprotein (a).

Hiperlipidemi, koroner arter hastalığının etyopatogenezinde rol alan önemli bir risk faktörüdür (1). Bu nedenle, koroner arter hastalığı ile apolipoproteinler, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) arasındaki ilişki üzerine çalışmalar yoğunudur (2,3). Son zamanlarda ise

LDL benzeri bir lipoprotein olan lipoprotein (a) (Lp(a)) ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişki dikkat çekmektedir (4,5). Lp(a) ve LDL arasındaki yapısal benzerlik her ikisinin de başlıca protein kısmının Apo B100 olmasından kaynaklanır (6,7). Ancak Lp(a)da LDL'den farklı olarak, Apo B100'e disülfid bağları ile bağlanmış, 4529 amino asitli bir apoprotein, Apo(a), bulunur (8,9). Her ne kadar dansitesi (1.050-1.120 g/ml) HDL ve LDL bölgesi içine girerse de, apolipoprotein (a)'nın varlığı nedeni ile Lp(a), agaros jel elektroforezinde prebeta bandında göçmektedir (7). Lp(a)'nın kordon kanındaki düzeyinin yetişkin kanındaki yaklaşıklık onda biri kadar olduğu fakat doğumdan hemen sonra erişkindeki değerine ulaştığı belirtilmiştir (10). Yaşlanma ile ilişkili olmamasına dayanarak, Lp(a)'nın kardiyovasküler hastalık riskinin erken saptanmasında değerli bir kriter olduğu açıklanmıştır (11,12).

Bu çalışmada koroner arter hastası 70 olguda total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, ile birlikte Lp(a) değerleri saptanarak, kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve Lp(a)'nın tanılmal değeri araştırılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Servisince takip edilen 70 koroner arter hastası ile 54 sağlıklı kontrol incelenmiştir. Koroner arter hastalığı tanısı, aşağıdaki kriterlerin en azından birinin varlığında konulmuştur: enzim yükselmeleri ile de doğrulanmış geçirilmiş bir miyokard infarktüsü öyküsü; geçirilmiş bir koroner bypass girişimi; angina pektoris uyan bir öykü yanında, EKG'de bir veya birkaç milimetrik ST çökmeleri; yapılmış bir koroner anjiyografide büyük koroner arterlerden en azından birinin %50'den fazla tıkanması. Ancak Lp(a)'nın, miyokard infarktüsü sonrası akut fazda ve cerrahi girişimin hemen sonrasında yükseldiği bildirildiği (13) için son 6 ayda miyokard infarktüsü veya cerrahi girişim geçirmiş hastalar çalışmadan çıkarılmıştır.

Kontrol grubu ise, rutin bir bakı sonrası, gerek normal EKG'lerinde, gerek eforlu EKG'lerinde, gerekse alınmış kan örneklerinde herhangi bir patoloji saptanmayan 54 sağlıklı olgudan oluşturulmuştur.

Yaş ortalaması 48.60 ± 7.10 olan hasta grubunda 48 erkek (%69) ve 22 kadın (%31), yaş ortalaması 41.30 ± 6.30 olan kontrol grubunda ise 33 erkek (%61) ve 21 kadın (%39) bulunuyordu.

10-12 saatlik bir açlık sonrası alınan kan örneklerinde total kolesterol (14) ve trigliserid (15) değerleri enzimatik yöntem ile LDL-kolesterol (16) ve LDL-kolesterol (17) değerleri ise çöktürmeli enzimatik

yöntem ile belirlendi. Klinik çalışmalarda radial immunodiffüzyon (RID) (18), radioimmunoassay (RIA) (19), immunonefelometri (20) ve latex immunoassay (21) gibi çeşitli yöntemler ile de belirlenebilen serum Lp(a) konsantrasyonları bu çalışmada Biopool firmasının Tint Elize Lp(a) isimli (katalog no: 610220) araştırma kiti ile EÜSA yöntemi kullanılarak saptanmıştır.

BULGULAR

Hiperkolesteroleminin (22), LDL-kolesterol yüksekliğinin (23), HDL-kolesterol düşüklüğünün (24), hipertrigliserideminin (25) koroner arter hastalığı için birer risk faktörü olduğu çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir. Bu çalışmada da koroner arter hastalığı grubunun total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid değerleri kontrol grubunu göre anlamlı ($p<0.001$) yüksek, HDL-kolesterol değerleri ise anlamlı ($p<0.01$) düşük bulunmuştur (Tablo 1). Yüksek aterosklerozu nedeni ile son zamanlarda yoğun ilgi çeken Lp(a)'nın insan plazmasında 1.100 mg/dl arasında bulunduğu (26) ancak 30 mg/dl'den yüksek değerlerin koroner arter hastalığı için artmış riski gösterdiği bildirilmiştir (4). Bu çalışmada da kontrol grubunda 19.85 mg/dl olarak saptanan Lp(a) ortalama değeri, koroner arter hastalığı grubunda anlamlı ($p<0.001$) yüksek (41.25 mg/dl) bulunmuştur (Tablo 1).

Ayrıca koroner arter hastalığında risk kriterleri olarak bilinen (4,27) lipid değerlerine bakılarak yapılan sınıflandırmada, Lp(a) değerlerinin 70 hastadan 55'inde (%78) 30 mg/dl'den yüksek bulunduğu gözlenmiştir (Tablo 2).

TARTIŞMA

Castelli ve arkadaşları (28), kolesterol ve onun başlıca taşıyıcısı LDL'nin serum konsantrasyonlarının yükseldiği durumlarda koroner arter hastalığının geliştiğini belirtmişlerdir. Miller ve arkadaşları (2) ise kolesterolü periferden karaciğere taşıyarak metabolize edilmesini sağlayan HDL'nin, bu koruyucu etkisi nedeni ile sağlıklı kişilerde koroner arter hastalarına göre yüksek değerlerde bulunduğunu açıklamışlardır. Bu çalışmada da serum kolesterol ve LDL-kolesterol değerleri koroner arter hastalığı grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek, HDL-kolesterol değerleri ise anlamlı düşük bulunmuştur. Hipertrigliserideminin koroner arter hastalığı riskine direkt etkisi tartışmalıdır (25). Ancak hipertrigliserideminin; diabetes mellitus, alkol alımı, obezite gibi diğer koroner risk faktörleri ile ilişkili olması (25), bu çalışmadan elde ettiğimiz trigliserid değerleri

Tablo 1. Koroner Arter Hastalığı ve Kontrol Gruplarında Serum Total Kolesterol, Trigliserid, HDL-Kolesterol, LDL-Kolesterol ve Lipoprotein (a) [Lp (a)] Değerleri

| Analiz | Grup | n | Ortalama Değer | Standart sapma | P |
|--------------------------|------|----|----------------|----------------|---------|
| Total kolesterol (mg/dl) | 1 | 70 | 25.17 | 25.48 | < 0.001 |
| | 2 | 54 | 219.51 | 19.43 | |
| Trigliserid (mg/dl) | 1 | 70 | 203.11 | 17.19 | < 0.001 |
| | 2 | 54 | 130.12 | 22.38 | |
| HDL-kolesterol (mg/dl) | 1 | 70 | 37.43 | 10.09 | < 0.01 |
| | 2 | 54 | 44.02 | 8.10 | |
| LDL-kolesterol (mg/dl) | 1 | 70 | 164.18 | 19.15 | < 0.001 |
| | 2 | 54 | 143.17 | 21.12 | |
| Lp (a) (mg/dl) | 1 | 70 | 41.25 | 10.20 | < 0.001 |
| | 2 | 54 | 19.85 | 7.78 | |

Tablo 2. Lipid Risk Kriterlerinin 70 Koroner Arter Hastasında Dağılım Yüzdeleri

| Rink kriterleri | Sayı | Dağılım yüzdesi |
|------------------------------|------|-----------------|
| Total kolesterol > 250 mg/dl | 38 | %54 |
| LDL-kolesterol > 150 mg/dl | 42 | %60 |
| HDL-kolesterol < 35 mg/dl | 36 | %51 |
| Trigliserid > 200 mg/dl | 50 | %71 |
| Lp (a) 30 mg/dl | 55 | %78 |

ile yanyana getirilince, hipertrigliserideminin, koroner arter hastalığı riskini direk veya indirek ancak mutlak bir şekilde artırdığını göstermektedir.

Lp(a)'nın, LDL'nin yapısal bir varyantı olduğu ve bu nedenle koroner arter hastalığının genetik bir belirleyicisi sayılması gerektiğini bildiren görüşden (29) sonra Lp(a)'nın önemi gündeme gelmiştir. 1972de Dahlen ve arkadaşları (30), angina pectorisli hastaların lipoprotein elektroforezlerinde, kontrol grubuna göre çok daha sıklıkla ekstra bir prebeta bandının varlığını saptamışlardır. Daha sonraları Lp(a) yüksekliğinin, koroner arter hastalığı için bir risk faktörü olduğu görüşleri yoğunlaşmaya başlamıştır (31,32). İnsan plazmasında 100 mg/dl'ye kadar bulunabilen Lp(a)'nın, konsantrasyonunun 30 mg/dl'den fazla olduğu durumlarda koroner arter hastalığı riskinin 2 kat, LDL ve Lp(a)'nın ikisinin birden yükseldiği durumlarda ise bu riskin 5 kat arttığı bildirilmiştir (33). Öte yandan Lp(a)'nın serum konsantrasyonunun kronik renal yetmezliğinde (34), akut miyokard infarktüsü ve cerrahi girişim sonrası akut fazda yükseldiği (13), tıkanma sarılığında ise düştüğü (35) bildirilmiştir. Servikal aterosklerozis (36) ve serebral infarktüsde de (37) bir risk faktörü olduğu bildirilen Lp(a)'nın metabolizması şimdilik tam olarak aydınlatılmamıştır. Her ne kadar LDL benzeri olsa da LDL'den farklı olarak, Lp(a)'nın

çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) katabolizmasının, ne de LDL ve şilomikron katabolizmasının ürünü olmadığı, tam aksine karaciğerden ayrı bir lipoprotein olarak sentezlendiği ve başka lipoproteinlere dönüşmediği bildirilmiştir (38,39). Apo B100'ün, LDL'nin olduğu gibi Lp(a)'nın da başlıca apoproteini olması, Lp(a)'nın hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak hücre içine girmesinin LDL'ye benzediğini göstermektedir. Ancak Lp(a)'nın plazma konsantrasyonunun LDL'ninkinden çok az olması, LDL reseptör yolunun Lp(a) katabolizmasındaki rolünün çok önemli olmadığını ve non-reseptör yolun daha yaygın olduğu görüşünü ortaya çıkarmıştır (40). Öte yandan, bazı ilaçların ve diyetdeki değişikliklerin LDL ve Apo B konsantrasyonlarını değiştirmesine rağmen Lp(a) değerlerine etkimemesi de (41,42) göz önüne alınınca yapısal olarak birbirine benzeyen Lp(a) ve LDL'nin ayrı ayrı metabolik kontrol altında olduğu düşünülebilir. Aterojenik LDL'ye benzerliği ve ateromatöz plakların yapısında saptanması (43) Lp(a)'nın koroner arter hastalığının etyopatogenezinde önemli bir etken olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada, koroner arter hastalığı grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulduğumuz Lp(a) değerleri, bizi de Lp(a) ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkinin varlığını desteklemeye yöneltmektedir. Ancak Lp(a)'nın aterojenik mekanizması şimdilik aydınlatılmamıştır. Son zamanlarda, Apo(a) ile plazminojen arasında ilginç bir yapısal benzerlik ortaya çıkarılmıştır (9). Plazminojen, "kringle" adı verilen sisteyinden zengin 5 amino asit dizilişinden ve bir serinproteaz bölgesinden oluşur. Lp(a)'nın yapısında ise plazminojenin kringle 4'ünün 37 kopyasının yanısıra kringle 5'i ve bir proteaz bölgesi vardır. Ancak Apo (a)'da, serin-proteaz enzim aktivite bölgesi yoktur. Plazminojen ve Apo (a) arasındaki yapısal benzerliğin aterojenezis ve trombozis patogenezi ile olan bağlantısı halen yoğun şekilde ilgi çekmektedir. Gerek bizim çalışmamızdan gerekse Lp(a)'nın yüksek kon-

santrasyonlarının prematür kardiyovasküler hastalığın gelişme riskin arttırdığını göstermektedir. Yaş ile ilgisi olmadığı için kardiyovasküler riskin önceden saptanmasında önemli bir kriter olduğu ileri sürülen (11, 12) Lp(a)'nın serum miktarını gelecek de terapötik yollar ile düşürme gereksinmesinin doğacağı kaçınılmazdır.

KAYNAKLAR

1. Kanncl WP, Gordon T : Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease. *Ann Intern Med* 74:1-12,1975.
2. Miller GJ, Miller NE : Plasma high density lipoprotein concentration and development of ischaemic heart disease. *Lancet* 1:16-19,1975.
3. Wayne II', Alaupovic P, Curry MD : Plasma apolipoprotein B and VLDL and HDL cholesterol as risk factors in the development of coronary arterial disease in male patients examined by angiography. *Atherosclerosis* 39:411-424,1981.
4. Kostner GM, Avogaro P, Cazzolato G, Marth E, Biottolo-Bon G, Quinci GB : Lipoprotein Lp(a) and the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis* 38:51-61, 1981.
5. Rhoads GG, Dahlen G, Berg K, Morton WE, Dannenberg AL : Lp(A) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 256:2540-4,1986.
6. Gaubutz JW, Heiderman C, Gotto AM Jr : Human plasma lipoprotein(a) structural properties. *J Biol Chem* 258(7):4582-9,1983.
7. Armstrong VW, Walli AK, Seidel D : Isolation, characterization and uptake in human fibroblasts of an apo(a)-free lipoprotein obtained on reduction of lipoprotein(a). *J Lipid Res* 26:1314-1323,1985.
8. Fless GM, Zum Mallen ME, Scanu AM : Physicochemical properties of apolipoprotein(a) and lipoprotein(a) derived from the dissociation of human plasma lipoprotein(a). *J Biol Chem* 261: 8712-8718,1986.
9. Mc Lean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ : cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* 330: 132-137, 1987.
10. Strobl W, Widhallm K, Kostner G : Serum apolipoproteins and lipoprotein(a) during the first week of life. *Acta Paediatr Scand* 72:505-509,1983.
11. Guyton JR, Dahlen GH, Patsch W, Kautz J, Gotto AM : Relationship of plasma lipoprotein Lp(a) levels to race and to apolipoprotein B. *Atherosclerosis* 5:265-272, 1985.
12. Rhoads GG, Morton NE, Gulbrandsen CL : Sinking pre-beta lipoprotein and coronary heart disease in Japanese-American men in Hawaii. *Am J Epidemiol* 108:250-256, 1978.
13. Kawade M: Studies on the Lp(a) lipoprotein in Japanese. *Jpn J Clin Pathol* 31:391-395,1983.
14. Allain CC, Poon LS, Chan CSG, Richmond W, Fu PC: Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 20:470,1974.
15. Fossati P, Prencipe L : Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clin Chem* 28:2077-2080, 1982.
16. Burstein , Scholnick HR, Morfin R : Rapid method for the isolation of lipoproteins from serum by precipitation with polyanions. *J Lipid Res* 11:583-598,1970.
17. Assman G, Jabs HU, Kohnert U : LDL-cholesterol determination in blood serum following precipitation of LDL with polyvinyl sulfate. *Clin Chim Acta* 140:77-83,1984.
18. Albers JJ, Hazzard WR : Immunochemical quantification of human plasma Lp(a). *Lipids* 9:15-26,1974.
19. Albers JJ, Adolphson JI, Hazzard WR : Radioimmunoassay of human plasma Lp(a) lipoprotein. *J Lipid Res* 18:331-338,1977.
20. Cazzolato G, Prakash G, Green S : Tite determination of lipoprotein Lp(a) by rate and endpoint nephelometry. *Clin Chim Acta* 135:203-208. 1983.
21. Vu-Dac N, Chckkor A, Parra H : Latex immunoassay of human serum Lp(a) lipoprotein. *J Lipid Res* 26:267-269, 1985.
22. Yenson M : İnsan Biokimyası. İstanbul: Beta Basım Yayım Dağıtım A.Ş. Geliştirilmiş 5. Bası, 1984: 328-329.
23. Goldstein JL, Brown MS : The low-density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis. *Annu Rev Biochem* 46: 897-930,1977.
24. Gordon T, Castelli WP, Hjörntland Mc, Kannel WB; Dawber TR : High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 62:707-714,1977.
25. Eisenberg S, Lindgren F : Role of hypertriglyceridaemia in coronary risk. *J Clin Invest* 74:470,1984.
26. Kostner GM : Lp(a) lipoproteins and the genetic polymorphisms of lipoprotein B. In : Day CE, Levy RI, eds. *Low Density Lipoproteins*. New York : Plenum Press, 1976 : 229-269.
27. Thompson GR : Clinical consequences of hyperlipidaemia. *J Inhen Metab Dis* 11:18-28,1988.
28. Castelli WP : Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am J Cardiol* 27:4,1984.
29. Berg K : A new serum type system in man-the Lp system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 59:369-382,1962.
30. Dahlen G, Ericson C, Furberg C : Studies on an extra pre-beta lipoprotein fraction. *Acta Med Scand* 531:1-28, 1972.
31. Berg K, Dahlen G, I'rick MH : Lp(a) lipoprotein and pre-beta lipoprotein in patients with coronary heart disease. *Clin Genet* 6:230-235,1974.
32. Kostner GM : Apolipoproteins and lipoproteins of human plasma: Significance in health and disease. In : Paoletti R, Kriehersky D, eds. *Advances in Lipid Research*. Orlando: Academic Press Inc. 1983:20,1-42.
33. Armstrong VW, Cremcr P, Eberle E, Manke A, Schulze F, Wicland H, Kreuzer H, Seidel D : The association between serum Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis; dependence on serum LDL levels. *Atherosclerosis* 62:249-257, 1986.

34. Parra HJ, Mezdour H, Cachera C, Dracon M : Lp(a) lipoprotein in patients with chronic renal failure treated by hemodialysis. Clin Chem 33:721, 1987.
35. Yamashiro M, Seishima M, Kawade M : Alterations in serum lp (a) lipoprotein concentrations in patients with hepatobiliary disorders. Jpn J Clin Chem 16:79-84,1987.
36. Koltringer P, Jurgens G : A dominant role of lipoprotein(a) in the investigation and evaluation of parameters including the developmentof cervical atherosclerosis. Atherosclerosis 58:187-198,1985.
37. Murai A, Miyahara T, Fujimoto N : Lp(a) lipoprotein as a risk facator for coronary heart diseasa und Qarabrill engiircredn. Atherosclerosis 59:199-204,1986.
38. Krempler F, Kostner GM, Bolzano K, Sandhofer F: Turnover of lipoprotein(a) in man. J Clin Invest 65:1483-1490, 1980.
40. Krempler F, Kostner GM, Rosher A : Studies on the role of specific cell surface receptors in the removal of lipoprotein(a) in men. J Clin Invest 71:1431-1441,1983.
41. Albers JJ, Cazbano VG, Warnick GR : Lp(a) lipoprotein-relationship to linking pre-B lipoprotein, hyperlipoproteinaemia and apolipoprotein B. Metabolism 24:1047-1054,1975.
42. Vessby G, Kostner GM, Liknell H : Diverging effects of cholestyramine on lipoprotein and lipoprotein Lp(a)-A dose-response study of ten effects of cholestyramine in hypercholesterolaemia. Atherosclerosis 44:61-71,1982.
43. Walton KW, Hitchens J, Magnani HN : A study of methods of identification and extraction of Lp(a) lipoprotein and its significance in health, Hyperlipidaemia and atherosclerosis. Atherosclerosis 20:323-346, 1974.