

# Relación entre lipoproteína(a), apoproteína(a) y sus isoformas en padres e hijos

B. Ferrer Lorente<sup>1</sup>, J. Dalmau Serra<sup>1</sup>, C. Falcó Couchoud<sup>2</sup>, A. Estellés Cortés<sup>2</sup>, F. España Furió<sup>2</sup>, J. Aznar Lucea<sup>2</sup>

**Resumen.** *Objetivo:* Se ha observado que las isoformas de apo(a) de bajo peso molecular son predictivas de la historia familiar de ECV temprana. El objetivo es estudiar la relación entre niveles de Lp(a) e isoformas de apo(a) entre padres e hijos con el fin de identificar familias de riesgo.

*Pacientes y método:* 24 familias en las que un hijo se diagnosticó de hipercolesterolemia familiar o poligénica y al menos el hijo y uno de los padres tenían niveles de Lp(a)  $\geq 30$  mg/dl. Se clasificaron en función de los niveles de Lp(a)  $> 0 < 30$  mg/dl en dos grupos de 44 y 38 sujetos respectivamente. Se determinó el colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL, Lp(a), isoformas de apo(a) y su concentración relativa.

*Resultados:* El peso molecular medio de la isoforma mayoritaria de apo(a) predominante era menor en el grupo de individuos con Lp(a) alta ( $592 \pm 38$  vs  $656 \pm 65$  kD,  $p < 0,001$ ). Existe una relación inversa entre los niveles de Lp(a) y el peso molecular de la isoforma mayoritaria en cada individuo ( $r = -0,522$ ,  $p < 0,001$ ). La correlación de los niveles de Lp(a) en el niño y su "best fit" (best fit: aquel padre o madre cuyos niveles de Lp(a)/isoforma de apo(a) mas se parecen a los del hijo) fue significativa ( $r = 0,61$ ,  $p < 0,01$ ) pero menor que la obtenida entre los niveles de la isoforma de apo(a) ( $r = 0,801$ ,  $p < 0,001$ ). El estudio de las isoformas de apo(a) sugiere que se hereda no solo la isoforma, sino también su concentración.

*Conclusiones:* Los sujetos con isoformas de apo(a) pequeñas tienen niveles de Lp(a) más altos. Hay una mejor correlación entre los niveles de la isoforma de apo(a) en padres e hijos que respecto a los niveles totales de Lp(a). Su determinación permite identificar a una población de riesgo.

*An Esp Pediatr 1998;48:587-592.*

**Palabras clave:** Lp(a); Isoformas de apo(a); Riesgo enfermedad cardiovascular.

## RELATIONSHIP BETWEEN LIPOPROTEIN (a) AND ISOFORMS OF APOPROTEIN (a) IN PARENTS AND CHILDREN

**Abstract.** *Objective:* It has been observed that the apo(a) isoforms of low molecular weight predict the family history of premature ECV. Our objective was to study the relationship between the levels of Lp(a) and the isoforms of apo(a) in parents and children.

*Patients and methods:* Twenty-four families, where at least one of the children had been diagnosed with familial or polygenic hypercholesterolemia and at least one of these children and one parent had Lp(a)  $\geq 30$  mg/dl, were studied. They were classified according to whether Lp(a) was  $\geq$  or  $< 30$  mg/dl, with 44 and 38 subjects in each

group, respectively. The total cholesterol, triglycerides, HDL and LDL, the Lp(a) and apo(a) isoforms were determined, as well as the relative concentration of the latter.

*Results:* The molecular weight average of the major isoform was lower in the group with high Lp(a) levels ( $592 \pm 38$  vs  $656 \pm 65$  kD,  $p < 0,001$ ). An inverse correlation between Lp(a) levels and the major isoform size was found ( $r = -0,522$ ,  $p < 0,001$ ). The correlation of the Lp(a) levels in the child with that of his or her "best fit" (the best fit parent was that whose level was closer to that of the child) was very significant ( $r = 0,61$ ,  $p < 0,01$ ), but lower than the corresponding paternal apo(a) isoform levels ( $r = 0,801$ ,  $p < 0,01$ ). The study of the apo(a) isoforms in parents and their children suggests not only that the isoform is inherited, but also its concentration.

*Conclusions:* Subjects with small size apo(a) isoforms have higher Lp(a) levels. There is a better correlation between parents and children in the phenotypes of the apo(a) than in Lp(a) levels. The determination of these parameters allows the identification of a risk population.

**Key words:** Lp(a). Apo(a) isoforms. Cardiovascular disease risk.

## Introducción

La lipoproteína (a) (Lp(a)) es una macromolécula compuesta por una proteína hidrosoluble, apo(a), unida covalentemente a otra proteína, apo B-100, porción proteica de las lipoproteínas de baja densidad (LDL)<sup>(1)</sup>. Se han descrito 34 isoformas de apo(a) según su peso molecular y su movilidad electroforética<sup>(2,3)</sup>. Cada individuo presenta una o dos de estas isoformas. No se conoce exactamente la función de la apo(a)<sup>(4)</sup>, pero se ha demostrado que compite con el plasminógeno debido a su semejanza estructural interfiriendo en la fibrinólisis y promoviendo la formación del trombo<sup>(5)</sup>.

Numerosos estudios han mostrado una asociación entre niveles altos de Lp(a) y la enfermedad coronaria vascular (ECV)<sup>(6-8)</sup>, así como en niños con historia familiar de ECV<sup>(9-14)</sup>. También se ha relacionado con fenómenos tromboembólicos en la infancia<sup>(15)</sup>. En la población infantil algunos autores han observado que las isoformas de apo(a) de bajo peso molecular (B, S1, S2), son predictivas de la historia familiar de ECV temprana<sup>(10)</sup>. Existen pocos trabajos que establezcan los distintos fenotipos de apo(a)<sup>(2,10,16)</sup>. Dada la importancia de las isoformas de apo(a) como factor de riesgo trombogénico y la posibilidad de identificar una población de riesgo en función del fenotipo de dicha isoforma, en el presente trabajo se estudia la relación entre los niveles de Lp(a) y las isoformas de apo(a) entre padres e hijos.

<sup>1</sup>Hospital Infantil. <sup>2</sup>Centro de Investigación. Hospital La Fe. Valencia.

*Correspondencia:* Dr. Jaime Dalmau Serra. Hospital Infantil La Fe. Avenida Campanar 21, 46009 Valencia.

*Recibido:* Julio 1997

*Aceptado:* Febrero 1998

Tabla I Perfil lipídico en sujetos con Lp(a) alta y sujetos con Lp(a) normal

	Grupo 1 Niveles Lp(a) ≥ 30 mg/dl (n=44)	Grupo 2 Niveles Lp(a) < 30 mg/dl (n=38)	p
C-Total (mmol/L)	5,69 ± 1,09	5,71 ± 1,39	NS
HDL-C (mmol/L)	1,48 ± 0,35	1,41 ± 0,41	NS
LDL-C (mmol/L)	3,61 ± 1,16	3,80 ± 1,43	NS
VLDL-C (mmol/L)	0,52 ± 0,30	0,45 ± 0,21	NS
TG (mmol/L)	1,13 ± 0,65	1,09 ± 0,62	NS
ApoB/A1	0,88 ± 0,28	0,89 ± 0,42	NS
Edad (años)	24 ± 15	30 ± 13	NS

Los valores se expresan en Media±DS.

## Material y métodos

Se seleccionaron 24 familias en las que al menos un hijo había sido diagnosticado de hipercolesterolemia familiar o poligénica de acuerdo con los criterios de Cortner y del NCEP<sup>(17,18)</sup>. Se realizó un análisis inicial de Lp(a) seleccionándose aquellas familias en las que al menos un hijo y uno de los padres tenían niveles de Lp(a) ≥ 30 mg/dl. Los 82 sujetos pertenecientes a dichas familias se clasificaron en dos grupos en función de los niveles de Lp(a): el grupo 1 es de 44 sujetos con niveles de Lp(a) ≥ 30 mg/dl y el grupo 2, 38 sujetos con niveles < 30 mg/dl.

El colesterol total y los triglicéridos se valoraron por técnicas enzimáticas utilizando un autoanalizador (RA-1000 autoanalizador, Bayer Diagnostic), el HDL-colesterol se cuantificó por espectrofotometría después de precipitación con heparina y manganeso, el LDL-colesterol se calculó mediante la fórmula de Friedewald. Los niveles de Lp(a) se determinaron en plasma mediante técnica de ELISA (Lp(a) MACRA. Terumo). Para el estudio de las isoformas de apo(a) se utilizó el método de Kamboh<sup>(2)</sup> que se basa en una electroforesis en gel de agarosa, con posterior transferencia a membrana de nitrocelulosa y detección inmunológica (INMUNO AG). Las isoformas de apo(a) se clasificaron siguiendo la nomenclatura de Utermann (B-500kD, S1-550kD, S2-600kD, S3-650kD, S4-700kD, S5-800kD)<sup>(19,20)</sup>, mediante comparación de la isoforma estándar de peso molecular más próximo. La concentración relativa de cada isoforma de apo(a) se cuantificó mediante densitometría (Shimadzu CS-9000).

La significación estadística entre los grupos se determinó mediante la t de Student y por el test de Mann-Whitney para los valores no paramétricos. El test de X<sup>2</sup> se utilizó para comparar porcentajes. El coeficiente de correlación entre variables se calculó mediante el Spearman rank test. Los valores de p < 0,05 se consideraron significativos.

## Resultados

En la tabla I se muestra el perfil lipídico de los 82 sujetos estudiados agrupados según los niveles de Lp(a) (≥ o < 30

Tabla II Niveles de Lp(a) e isoformas de Apo(a) y sus niveles en sujetos con Lp(a) alta y sujetos con Lp(a) normal

	Grupo 1 Niveles Lp(a) >30 mg/dl (n=44)	Grupo 2 Niveles Lp(a) < 30 mg/dl (n=38)	P
Niveles totales	47 ± 13	15 ± 8	
Lp(a) (mg/dl)	42,5*(30-79)&	18*(1-28)&	< 0,001
Peso molecular isoforma apo(a) mayoritaria (kD)	592 ± 38	656 ± 65	< 0,001
Porcentaje sujetos isoforma apo(a) mayoritaria bajo peso molecular	77%	32%	< 0,001

Los valores se expresan en Media ± DS. \* Mediana y & rango.

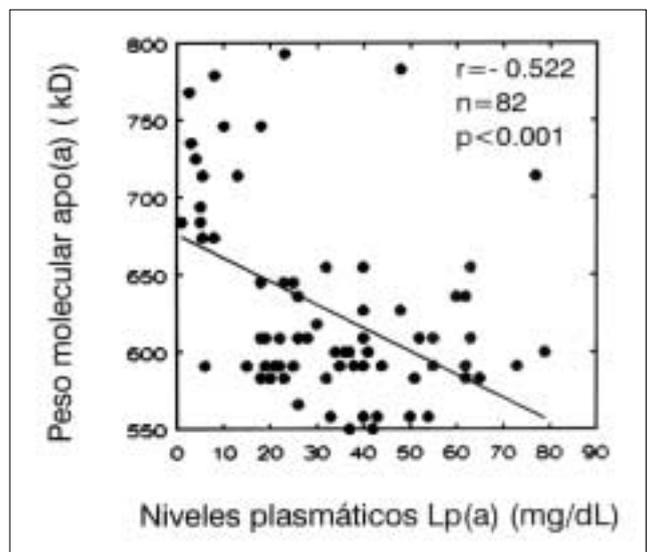
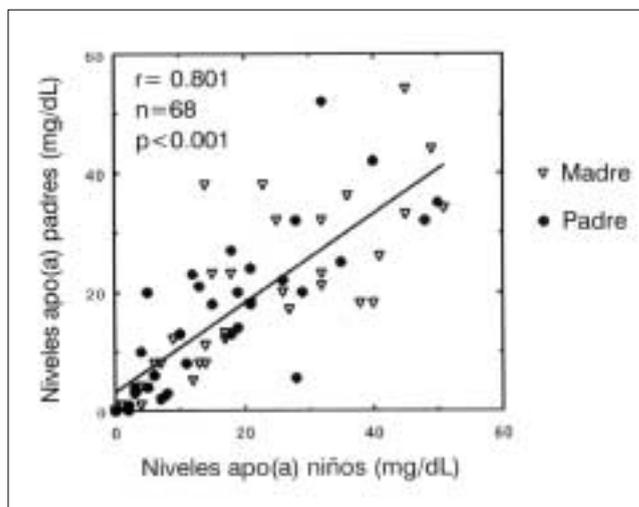


Figura 1. Correlación entre los niveles de Lp(a) y el peso molecular de la isoforma de apo(a) mayoritaria.

mg/dl), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Las concentraciones de Lp(a) no se modifican con la edad.

El peso molecular medio de la isoforma mayoritaria de apo(a) era menor en el grupo con niveles altos de Lp(a) (592±38 vs 656±65 kD, p < 0,001). El porcentaje de individuos con isoformas de bajo peso molecular (B, S1, S2) fue mayor en el grupo con niveles altos de Lp(a) (77% vs 32%, p < 0,001) (Tabla II).

Existe una relación inversa entre los niveles de Lp(a) y el peso molecular de la isoforma mayoritaria de apo(a) en cada individuo (r=-0,522, n=82, p < 0,001) (Fig. 1).



**Figura 2.** Correlación entre los niveles de la isoforma de apo(a) mayoritaria en padres e hijos.

Cuando se comparan los niveles de la isoforma mayoritaria de apo(a) en los 34 niños estudiados con los niveles de la isoforma de apo(a) heredada de sus respectivos padres, se encuentra una muy buena correlación ( $r=0,801$ ,  $n=68$ ,  $p < 0,001$ ) (Fig. 2) e igualmente cuando se correlaciona con los niveles del padre y la madre por separado ( $r= 0,79$ ,  $n=34$ ,  $p < 0,001$  y  $r= 0,81$ ,  $n=34$ ,  $p < 0,001$  respectivamente).

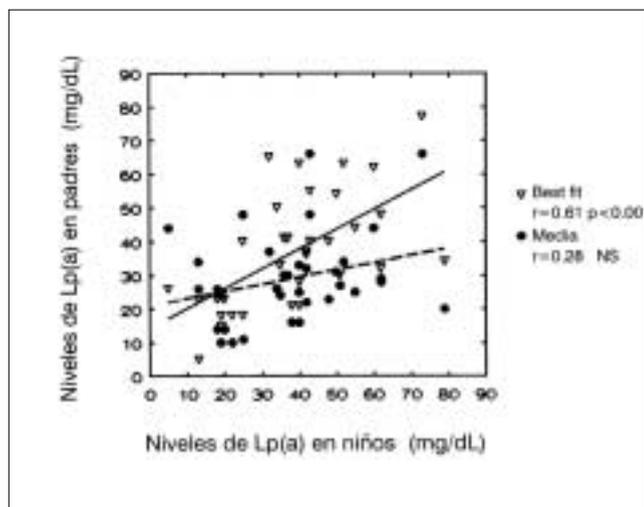
La correlación de la Lp(a) del niño con la media obtenida de los niveles de ambos padres no fue significativa ( $r= 0,28$ ). La correlación entre los niveles de Lp(a) en el niño y su "best fit" (se considera "best fit" a aquel padre o madre cuyos niveles de Lp(a)/isoforma de apo(a) más se asemejan a los del niño<sup>(11,16)</sup>) fue significativa ( $r=0,61$ ,  $n=34$ ,  $p < 0,01$ ) (Fig. 3) pero menor que la obtenida entre los niveles de la isoforma de apo(a).

En la tabla III se muestra el perfil lipídico, los niveles de Lp(a) e isoformas de los sujetos agrupados según presentaban hipercolesterolemia familiar, hipercolesterolemia poligénica y en los normocolesterolémicos relativos.

La figura 4 muestra la herencia de las isoformas de la apo(a) y sus niveles. Los hijos heredan no sólo la isoforma de apo(a), sino también la intensidad de la banda, es decir la concentración.

## Discusión

La lipoproteína(a) se considera un factor de riesgo independiente de ECV<sup>(6-8,21)</sup> aunque algunos estudios han mostrado resultados contradictorios al no hallar dicha relación<sup>(22,23)</sup>. Su relación con el proceso aterotrombogénico ha sido estudiada en numerosos trabajos<sup>(6-8,24-28)</sup>, pero el mecanismo fisiopatológico no es bien conocido. En la presente serie no existe relación entre los niveles de Lp(a) y las concentraciones de colesterol total y sus fracciones, hecho ya reflejado en otros estudios<sup>(12,29-32)</sup> aunque también sobre este aspecto existen resultados contradictorios, ya que algunos autores han encontrado valores más altos de Lp(a) en pacientes con hipercolesterolemia familiar<sup>(14,33)</sup>. El



**Figura 3.** Correlación entre los niveles de Lp(a) en niños y los niveles de Lp(a) de su padre "best fit" ( El best fit es aquel padre o madre cuyos niveles mas se parecen a los del hijo).

hecho de que no se encuentre relación entre el perfil lipídico de riesgo y la concentración de Lp(a) sugiere que la relación de la Lp(a) con el proceso aterotrombogénico es mediante un mecanismo diferente. Tal vez actúa por sus propiedades como lipoproteína o quizá interviene en el desarrollo del trombo debido a la semejanza de la apo(a) con el plasminógeno<sup>(1)</sup>.

Hasta ahora la Lp(a) se consideraba un marcador de riesgo de ECV cuantitativo más que cualitativo, habiéndose demostrado que valores superiores a 30 mg/dl se asocian significativamente con ECV<sup>(6)</sup>. Existe una relación inversa entre el peso molecular de la isoforma de apo(a) y la concentración en plasma de Lp(a), es decir, que las isoformas de bajo peso molecular (B, S1 y S2) se corresponden con niveles altos de Lp(a) (10,34,35). Esta relación la encontramos también en el presente estudio (Fig. 1). Actualmente parece claro que son las isoformas de apo(a) de bajo peso molecular las que se asocian con la ECV<sup>(36-38)</sup> y su presencia en los niños es predictiva de la historia familiar de ECV temprana<sup>(10)</sup>, de ahí la importancia de su determinación. Al igual que en otros estudios, en el presente trabajo encontramos que los niveles de Lp(a) no se modifican con la edad<sup>(19,29,39-43)</sup>. Está demostrada la relación existente entre los niveles de Lp(a) en los niños y los de sus padres<sup>(11,13,16,43)</sup>. Wilken et al.<sup>(11,16)</sup> establecieron una correlación significativa entre los niveles de Lp(a) en el niño y los de su "best fit" (aquel padre o madre cuyos niveles de Lp(a)/isoforma de apo(a) más se asemejan a los del hijo), así como con la media de los niveles de Lp(a) de los padres. La correlación de los niveles de Lp(a) en el niño con la media de sus padres no fue significativa en nuestro estudio. Esta contradicción con los resultados de Wilken se puede explicar porque las familias estudiadas se seleccionaron en función de sus niveles altos de Lp(a), por tanto existe un menor número de sujetos con valores normales que en estudios previos<sup>(11,16,43)</sup> y la mayoría pertenecen al grupo de valores patoló-

Tabla III Perfil lipídico, niveles de Lp(a) e isoformas en sujetos hipercolesterolémicos y normocolesterolémicos relativos

	Grupo A (n=31)	Grupo B (n=22)	Grupo C (n=29)	A-B	A-C	B-C
EDAD (Años)	26 ± 15	24 ± 13	30 ± 15	NS	NS	NS
C-total(mmol/L)	6,61 ± 1,19	5,62 ± 1,05	4,86 ± 0,70	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,05
HDL-C (mmol/L)	1,43 ± 0,30	1,51 ± 0,47	1,54 ± 0,37	NS	NS	NS
LDL-C (mmol/L)	4,67 ± 1,36	3,78 ± 1,04	2,96 ± 0,48	P < 0,01	P < 0,001	P < 0,05
VLDL-C (mmol/L)	0,52 ± 0,27	0,49 ± 0,30	0,43 ± 0,17	NS	NS	NS
TG (mmol/L)	1,12 ± 0,61	1,18 ± 0,79	0,99 ± 0,43	NS	NS	NS
ApoB/A1	1,13 ± 0,34	0,82 ± 0,31	0,68 ± 0,19	P < 0,001	P < 0,001	NS
Niveles Lp(a) (mg/dl)	35 ± 19	32 ± 23	28 ± 18	NS	NS	NS
Isoforma Apo(a) (kD)	621 ± 52	626 ± 79	622 ± 61	NS	NS	NS

Grupo A: hipercolesterolemia Familiar; Grupo B: hipercolesterolemia poligénica; Grupo C: normocolesterolémicos relativos. Los valores se expresan en Media ± DS, \* Mediana y & rango.

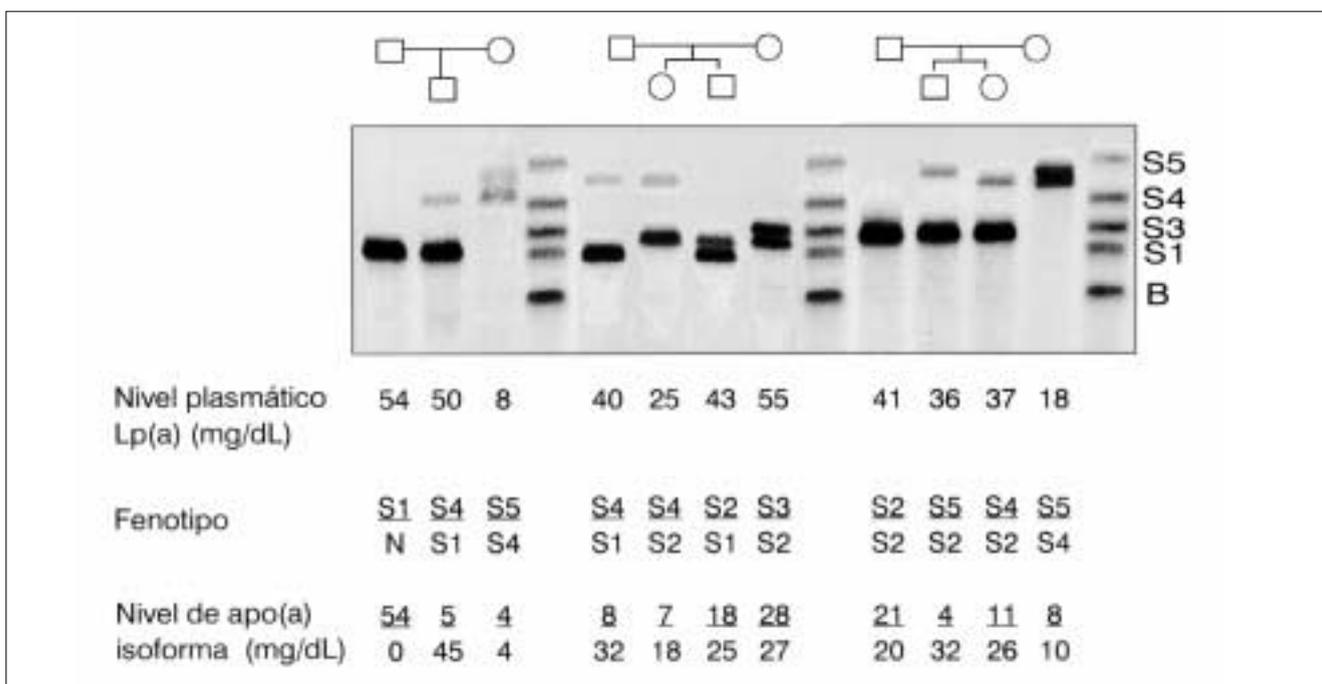


Figura 4. Inmunotransferencia de los distintos fenotipos de apoproteína(a). Niveles de Lp(a) y niveles de la isoforma de apo(a). Ejemplo en tres familias.

gicos. Se obtuvo una mejor correlación entre los niveles de la isoforma mayoritaria de apo(a) en los niños y la isoforma de sus padres (Fig. 2) que entre los niveles de Lp(a) en el niño y su “best fit” (Fig. 3). Por lo tanto, en una población de riesgo como la del estudio, seleccionada por los niveles altos de Lp(a), la determinación de la isoforma de apo(a) identifica mejor al paciente pediátrico o adulto con riesgo de ECV.

La concentración plasmática de Lp(a) está determinada genéticamente en un 90%<sup>(1,13)</sup>. Los niveles de Lp(a) son estables

desde el año de edad hasta el período adulto y se puede agrupar a los sujetos en función de la concentración de Lp(a) independientemente de la edad<sup>(43)</sup>, por lo que los grupos estudiados en este trabajo se agruparon de esta forma. Igualmente las isoformas de la apo(a) se heredan de forma autosómica codominante<sup>(1,2)</sup> siendo la expresión del gen completa antes del año de edad<sup>(43)</sup>. Al determinar las isoformas de apo(a) en las familias estudiadas, encontramos que cada individuo tiene una o dos de estas isoformas, que hereda de cada uno de sus padres

(Fig. 4). Los sujetos con niveles altos de Lp(a) tenían isoformas de apo(a) de bajo peso molecular y estas isoformas pequeñas se corresponden con concentraciones mayores de apo(a). Los niveles altos de apo(a) en los niños son predictores de los de los padres, de forma que si el niño tiene un nivel alto, al menos uno de los padres lo tendrá también<sup>(43)</sup>. La frecuencia de hiperlipoproteinemia (Lp(a)  $\geq$  30mg/dl) en las diferentes poblaciones oscila, según los estudios, entre un 15-30%<sup>(12,29,33,41,44,45)</sup>. El presente estudio y otros<sup>(10,34,35,46)</sup> demuestran que estos sujetos presentan isoformas de apo(a) de bajo peso molecular, factor que se ha identificado como de riesgo trombogénico, por lo tanto, determinar el fenotipo de la isoforma en los niños y en sus padres permitiría identificar una población de riesgo sobre la que deben extremarse las medidas preventivas y terapéuticas.

En resumen, este trabajo demuestra que los sujetos con altas concentraciones de Lp(a) tienen mayor concentración de las isoformas de apo(a) de bajo peso molecular. La correlación de la Lp(a) en niños y su "best fit" fue significativa, aunque menor que la correlación obtenida entre la apo(a) mayoritaria del niño con la apo(a) heredada de sus padres. Se hereda, tanto la isoforma, como el nivel de la misma. Dado que concentraciones altas de dichas isoformas de bajo peso molecular son las que se han demostrado asociadas a la ECV, su determinación permite identificar a niños con futuro riesgo así como a sus padres.

## Agradecimientos

Este trabajo ha sido subvencionado parcialmente por las ayudas de investigación (FIS 96/1256 y FIS 96/1129). Los autores agradecen a A. Jarque, A. Serralbo y P. Escamilla por su asistencia técnica.

## Bibliografía

- 1 Utermann G: The mysteries of lipoprotein(a). *Science* 1989; **246**:904-910.
- 2 Kamboh MI, Ferrell RE, Kottke BA: Expressed hypervariable polymorphism of apolipoprotein(a). *Am J Hum Genet* 1991; **49**:1063-1074.
- 3 Marcovina S, Zhang Z, Gaur V, Albers J: Identification for 34 apolipoprotein(a) isoforms: differential expression of apolipoprotein(a) alleles between American blacks and whites. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; **191**:1192-1196.
- 4 Maher VMG, Brown BG: Lipoprotein(a) and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1995; **6**:229-235.
- 5 Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM, Scanu AM: Lipoprotein(a) fibrin binding and plasminogen activation. *Arteriosclerosis* 1990; **10**:240-245.
- 6 Kostner G, Avogaro P, Cazzolato G, Marth E, Bittolo-Bon G, Quini G: Lipoprotein(a)-Lp(a) and the risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1981; **38**:51-61.
- 7 Armstrong V, Cremer P, Eberle E: The association between serum Lp(a) concentration and angiographically assessed coronary arteriosclerosis: dependence on serum LDL level. *Atherosclerosis* 1986; **62**:249-259.
- 8 Rhoads G, Dahlen G, Berg K, Morton N, Dannenbert A: Lp(a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. *JAMA* 1986; **256**:2540-2544.
- 9 Márquez A, Mendoza S, Carrasco H, Hamer T, Glueck CJ: High lipoprotein(a) in children from kindreds with parental premature myocardial infarction. *Pediatr Res* 1993; **34**:670-674.
- 10 Islam S, Gutin B, Smith C, Treiber F, Kamboh MI: Association of apolipoprotein(a) phenotypes in children with family history of premature coronary artery disease. *Arterioscl Thromb* 1994; **14**:1609-1616.
- 11 Wilcken DEL, Wang XL, Geenwood J, Lynch J: Lipoprotein(a) and apolipoproteins B and A1 in children and coronary vascular events in their grand parents. *J Pediatr* 1993; **123**:519-526.
- 12 Bailleul S, Couderc R, Rossignol C et al.: Lipoprotein(a) in childhood: Relation with other atherosclerosis risk factors and family history of atherosclerosis. *Clin Chem* 1995; **41**:241-245.
- 13 Routi T, Rönnemaa T, Jokinen E et al.: Correlation of toddlers' serum lipoprotein(a) concentration with parental values and grand parents' coronary heart disease: the STRIP baby study. *Acta Paediatr* 1996; **85**:407-412.
- 14 Sánchez M, Baeza J, Vila S et al.: Lipoproteína(a) en niños con hipercolesterolemia como marcador de antecedentes familiares de riesgo cardiovascular. *An Esp Pediatr* 1996; **45**:53-56.
- 15 Nowak-Göttl U, Debus O, Findeisen M et al: Lipoprotein(a): Its role in childhood thromboembolism. *Pediatrics* 1997; **99**(6). URL:<http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/99/6/e11>.
- 16 Wilcken DEL, Wang XL, Dudman NPB: The relationship between infant and parent Lp(a) levels. *Chem Phys Lipids* 1994; **67/68**:299-304.
- 17 Cortner JA, Coates PM, Vallagher PR: Prevalence and expression of familial combined hyperlipidemia in childhood. *J Pediatr* 1990; **116**:514-519.
- 18 National Cholesterol Education Program. Report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. *Pediatrics* 1992; **89**:525-584.
- 19 Utermann G, Kraft HG, Menzel HJ, Hopferwieser T, Seitz C: Genetics of the quantitative Lp(a) lipoprotein trait.I. Relation of Lp(a) glycoprotein phenotypes to Lp(a) lipoprotein concentrations in plasma. *Hum Genet* 1988; **78**:41-46.
- 20 Utermann G, Duba C, Menzel HJ: Genetics of the quantitative Lp(a) lipoprotein trait.II. Inheritance of Lp(a) glycoprotein phenotypes. *Hum Genet* 1988; **78**:47-46.
- 21 Cremer P, Nagel D, Labrot B et al.: Lipoprotein Lp(a) as predictor of myocardial infarction in comparison to fibrinogen, LDL cholesterol and other risk factors: results from the prospective Gottingen Risk Incidence and Prevalence Study (GRIPS). *Eur J Clin Invest* 1994; **24**:444-453.
- 22 Ridker PM, Hennekens CH, Stamper MI: A prospective study of lipoprotein(a) and the risk of myocardial infarction. *JAMA* 1993; **270**:2195-2199.
- 23 Jauhiainen M, Koskinen P, Ehnholm C et al.: Lipoprotein(a) and coronary heart disease risk: a nested case-control study of Helsinki Heart Study participants. *Atherosclerosis* 1991; **89**:59-67.
- 24 Murai AT, Miyahara T, Fujimoto KN: Lp(a) lipoprotein as a risk factor for coronary heart disease and cerebral infarction. *Atherosclerosis* 1986; **59**:199-204.
- 25 Dahlen GH, Guyton JR, Attar M, Farmer JA, Kautz JA, Gotto AM: Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation* 1986; **74**:758-765.
- 26 Schreiner PJ, Heiss G, Tyroler HA, Morrisett JD, Davis GH, Smith R: Race and gender differences in the association of Lp(a) with carotid artery wall thickness. The atherosclerosis risk in communities (ARIC)

- study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; **16**:471-478.
- 27 Tamura A, Watanabe T, Mikuriya Y, Nasu M: Serum lipoprotein(a) concentrations are related to coronary disease progression without new myocardial infarction. *Br Heart J* 1995; **4**:365-369.
  - 28 Amemiya H, Arinami T, Kikuchi S et al.: Apolipoprotein(a) size and pentanucleotide repeat polymorphisms are associated with the degree of atherosclerosis in coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1996; **123**:181-191.
  - 29 Montero C, Dalmau J, Bretó M, Martínez C, Brines J, Abella A: Determinación de la lipoproteína(a) en una población pediátrica. frecuencia de hiperlipoproteinemia Lp(a). *An Esp Pediatr* 1994; **41**:78-82.
  - 30 Carmena R, Luisier-Calan S, Roy M et al: Lp(a) levels and atherosclerotic vascular disease in a sample of patients with familial hypercholesterolemia sharing the same gene defect. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; **16**:129-136.
  - 31 Ghiselli G, Gaddi A, Barozzi G, Giarochi A, Descovich G: Plasma lipoprotein(a) in familial hypercholesterolemic patients without coronary artery disease. *Metabolism* 1992; **41**:833-838.
  - 32 Muñoz MT, Barrios V, Pozo J, González S, Argente J: Niveles de lipoproteína(a)(Lp(a)) en niños y adolescentes: comparación entre sujetos sanos, dislipémicos y diabéticos dependientes de la insulina. *Endocrinología* 1993; **40**:318-323.
  - 33 Gómez JA, Porres A, López D et al.: Levels of lipoprotein(a) and plasma lipids in spanish children aged from 4 to 18 years. *Acta Paediatr* 1996; **85**:38-42.
  - 34 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**:2758-2763.
  - 35 Klausen CH, Beisiegel U, Menzel HJ, Rosseneu M, Nicaud V, Faergeman O: Apo(a) phenotypes and Lp(a) concentrations in offspring of men without myocardial infarction. The EARS study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; **15**:1001-1008.
  - 36 Sandholzer C, Saha N, Kark JD et al.: Apo(a) isoforms predict risk for coronary heart disease: a study of six populations. *Arterioscler Thromb* 1992; **12**:1214-1226.
  - 37 Kark J, Sandholzer C, Friedlander Y, Utermann G: Plasma Lp(a), apolipoprotein(a) isoforms and acute myocardial infarction in men and women: a case-control study in the Jerusalem population. *Atherosclerosis* 1993; **98**:139-151.
  - 38 Bowden JF, Pritchard PH, Frohlich JJ: Lp(a) concentration and apo(a) isoform size. Relation to the presence of coronary disease in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb* 1994; **14**:1561-1568.
  - 39 Schuller A, Moscat J, Sánchez Ramos JA, Martínez S, Gutiérrez Fuentes J, Candel J: Valoración y composición lipídica de la lipoproteína (a) en un grupo de varones normales. *N Arch Fac Med* 1984; **42**:121-124.
  - 40 Masdeu S, Roselló J, Chacón MP, Canpins. Interés de la determinación de la lipoproteína Lp(a) en medicina preventiva. Estudio preliminar sobre un grupo de población. III Congreso Nacional de Higiene y Medicina Preventiva Hospitalaria. Salamanca. 1985.
  - 41 Esteban M, Marzana I, Rueda M, Sasieta M: Evaluación preliminar de tres kits comerciales para la determinación de lipoproteína(a). *Clin Invest Arteriosclerosis* 1990; **2**:96-103.
  - 42 Vella JC, Jover Sanz E: Incidencia de factores de riesgo cardiovascular en la segunda década de la vida. Estudio de Burgos. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1991; **3**:67-75.
  - 43 Wang XL, Wilcken DEL, Dudmann PP: Early expression of the apolipoprotein(a) gene: Relationships between infants' and their parents' serum apolipoprotein(a) levels. *Pediatrics* 1992; **89**:401-406.
  - 44 Llopart R, Ferrer I, Iriberrí R, Moyano D, Pavía C, Ordóñez J: Relación de la lipoproteína(a) con el control metabólico en la diabetes mellitus infanto-juvenil. *An Esp Pediatr* 1996; **44**:7-10.
  - 45 Llopart R, Martínez C, Pedreño J, Franco M, Castellví A, Ordóñez J: Frecuencia de la hiperlipoproteinemia Lp(a) en las diferentes dislipemias primarias. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1991; **3**(suppl 2):29.
  - 46 Utermann G, Menzel HJ, Kreft HG, Duba HC, Kemmler HG, Seitz C: Lp(A) glycoprotein phenotypes: inheritance and relation to Lp(a) lipoprotein concentration in plasma. *J Clin Invest* 1987; **80**:458-46.