
Estudio de la Lp(a) como marcador bioquímico de enfermedad aterosclerótica

E. Salcedo, M.J. Zaro, A. Rosino, V. Martínez de Artola

INTRODUCCIÓN

La identificación de nuevos factores de riesgo aterogénico es un objetivo prioritario para los diferentes profesionales que dedican sus esfuerzos a la investigación de la aterosclerosis.

La lipoproteína (a) o Lp(a) descubierta en el año 1963 por Berg¹ es objeto de gran interés en la actualidad, ya que diversos estudios la asocian con un riesgo aumentado de padecer enfermedad vascular coronaria y cerebral^{2,7}.

Es un hecho admitido en la enfermedad aterosclerótica multifactorial que los agentes mitóticos provocan proliferación de células musculares lisas, así como que los agentes citotóxicos y los macrófagos dañan las células endoteliales. Otros agentes provocan la secreción de glicosaminoglicanos. El colágeno y la elastina son algunos de los muchos factores que contribuyen a la aterogénesis. Las lipoproteínas, encargadas del transporte del colesterol en el organismo también contribuyen a este efecto.

En lesiones ateroscleróticas humanas se han conseguido identificar la Lp(a) y en mayor cantidad la apoproteína (a) mediante métodos inmunoquímicos, encontrán-

dose una distribución topográfica muy parecida a las lipoproteínas LDL.

La Lp(a) es una lipoproteína plasmática constituida por dos componentes, uno de ellos es la Apo y el otro comparte propiedades estructurales y funcionales con la LDL. La fracción proteica de esta última, Apo B-100 se une covalentemente a la Apo a mediante puentes disulfuro.

La Apo a es el componente que confiere las propiedades características a la Lp(a). Se trata de una proteína altamente glicosilada y homóloga estructuralmente al plasminógeno^{8,9} componente del sistema fibrinolítico, y que tiene un dominio de proteasa-serina y una cadena peptídica de 791 aminoácidos divididos en cinco dominios homólogos denominados Kringle. La Apo a contiene al menos 37 dominios Kringle⁵ y un dominio de proteasa. El dominio Kringle número treinta y seis contiene un radical cisteína, que probablemente sea el sitio de unión de la Apo B-100. La Apo a carece de actividad proteasa debido a que en el lugar donde actúa el activador tisular del plasminógeno, la serina ha sido sustituida por arginina.

La Lp(a) en un principio fue considerada como una variante de la LDL, sin embar-

go se ha visto que son inmunológicamente y fisicoquímicamente diferentes. El diámetro de la Lp(a) es mucho mayor que el de la LDL, oscila entre 236 y 255 Amstrong. La densidad (1,05-1,08 g/L) se halla entre los límites de las densidades de la LDL y HDL. Su movilidad electroforética es prebeta, sin embargo y a diferencia de la VLDL, no glota tras la ultracentrifugación del suero. Esta migración más rápida de la Lp(a) con respecto a la LDL podría deberse a la presencia de Apo a cuyo alto contenido en ácido siálico incrementa significativamente la carga negativa y por tanto la migración anódica.

La Apo a tiene un peso molecular que varía entre 200 y 700 kilodaltons, habiéndose descrito individuos con formas isomorfas de Apo a de diversos tamaños. Se ha sugerido que la heterogeneidad en el tamaño podría deberse al diferente grado de glicosilación¹⁰ o bien a diferencias en el número 4 de Kringle repetidos.

A diferencia de las LDL la Lp(a) no parece ser un producto del metabolismo de la VLDL, ni tampoco hay evidencia que derive de la LDL, como lo demuestra el hecho de que la dieta y los agentes farmacológicos que descienden de forma eficaz la concentración de LDL tienen un efecto mínimo sobre la Lp(a).

El lugar fundamental de síntesis de la Apo a es el hígado¹¹, aunque se desconoce si el ensamblaje con la LDL es hepático o plasmático. No están claros tampoco el mecanismo y los lugares de degradación, aunque parece que el receptor de la LDL podría estar envuelto en el aclaramiento, como lo demuestra el caso de que un defecto de este receptor (hipercolesterolemia familiar) produzca concentraciones de Lp(a) de dos a tres veces más altas de lo esperado. Sin embargo, en sujetos con mutaciones en la Apo b (lugar de unión del receptor de las LDL) no parece haber aumento de la Lp(a), por tanto el papel del receptor de la LDL en el catabolismo permanece incierto.

De estudios realizados sobre el turnover de la Lp(a) en humanos se ha llegado a la conclusión de que las diferencias en las concentraciones plasmáticas en los

individuos son más bien el resultado de diferencias en la síntesis que de diferencias en el catabolismo, siendo la tasa fraccional catabólica de 0,3 L/d, encontrándose que es la misma para todos los individuos, tanto si tienen niveles de Lp(a) altos o bajos. La vida media de la Lp(a) es de 3,3 días.

Cuando Berg¹ descubrió la Lp(a) se pensó que se trataba de un marcador genético cualitativo. Sin embargo, con el desarrollo de métodos de medida, se demostró que la Lp(a) representa más bien una característica cuantitativa presente en casi todos o en todos los individuos con un amplio rango de concentraciones. Se cree que probablemente esté bajo control de un gen estructural que se localiza en el cromosoma seis, en un locus estrictamente ligado al gen del plasminógeno.

La Apo a puede presentar un gran polimorfismo en cuanto a tamaño, pudiendo encontrarse masas moleculares que oscilan entre 200 y 700 kilodaltons, dependiendo de las distintas formas isomórficas.

Los niveles plasmáticos se mantienen estables a lo largo de la vida, por lo que no existe correlación con la edad del individuo¹². Los niveles de Lp(a) están regulados genéticamente y se transmiten por un patrón de herencia dominante que puede estar codificado por dos o más alelos que modulen el nivel de síntesis de apolipoproteínas^{13,14}.

Dahlen¹⁵ se cuestionaba si la relación entre Lp(a) y arterosclerosis era una relación causa-efecto o era el resultado del proceso ateromatoso o de sus secuelas clínicas.

El mecanismo por el que la Lp(a) acelera el desarrollo aún no está establecido pero se ha visto que la aterogenicidad de la Lp(a) puede explicarse de varias formas:

1. La Lp(a) se parece a la LDL en su elevado contenido en colesterilester y su gran peso molecular, de manera que cualquier célula puede cargarse de colesterol bajo condiciones desfavorables.

2. La Lp(a) puede tomarse preferentemente mediante el mecanismo "scavenger", que lleva a la formación de células espumosas.

3. La Lp(a) presenta una fuerte interacción con los glicosaminoglicanos y matrices intercelulares y adherirse a la pared arterial.

4. La Lp(a) interfiere con la fibrinólisis, inactivando la conversión del plasminógeno en plasmina. Esta actuación quizás sea la más importante.

Los propósitos del presente estudio son:

- Evaluar un método inmunofluorimétrico para la dosificación plasmática de Lp(a).

- Obtener valores de referencia indicativos de los niveles de Lp(a) en la población sana.

- Estudiar los niveles de Lp(a) en un grupo de pacientes afectados de infarto de miocardio agudo.

- Establecer si existen diferencias significativas, entre los valores de Lp(a) obtenidos en ambas poblaciones.

- Comparar la concentración de Lp(a) con otros parámetros lipídicos utilizados actualmente: colesterol, triglicéridos, HDL-colesterol, lipidograma, Apo a y Apo b.

- Observar la utilidad de la Lp(a) como marcador bioquímico del estudio lipídico y su capacidad predictora como factor de riesgo de enfermedad ateromatosa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han estudiado 97 individuos, 79 varones y 18 mujeres, de edades comprendidas entre 28 y 86 años ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Virgen del Camino, con el diagnóstico de IAM confirmado mediante anamnesis, análisis enzimático y electrocardiograma.

El grupo de población sana está constituido por 469 individuos, 275 varones y 194 mujeres, de edades comprendidas entre 20 y 65 años, procedentes del estudio de salud de una población laboral a las que se le somete a reconocimiento médi-

co, cuestionario y determinaciones bioquímicas. Se han eliminado las personas que sufren alguna patología, las que han sido sometidas a intervención quirúrgica reciente y las personas con cifras de colesterol y triglicéridos fuera de los rangos de referencia establecidos en nuestro laboratorio.

Las muestras de sangre se obtuvieron previo ayuno de 12 horas, por punción venosa. Se centrifugaron y a continuación se separó el suero para el análisis de los parámetros. En el caso del grupo de personas con IAM se realizó la determinación de los parámetros bioquímicos antes de las 48 horas del comienzo de los síntomas^{16,17}.

Para las determinaciones analíticas, se han empleado las siguientes metodologías:

- Colesterol: método CHOP-PAP. Los ésteres de colesterol son hidrolizados por una colesteroles terasa dando colesterol libre, el cual en presencia de la enzima colesteroles oxidasa da lugar a peróxido de hidrógeno que por la adición de una peroxidasa ligada a un cromógeno (PAP o 4-aminofenasona) da lugar a agua y a un producto rojo. La absorbancia de este producto coloreado es proporcional a la concentración de colesterol.

- Triglicéridos: método GPO-PAP. Mediante una serie de reacciones enzimáticas sucesivas donde intervienen diferentes enzimas: lipasa, glicerokinasa y glicerofosfato oxidasa dan lugar a peróxido de hidrógeno que se acopla a un cromógeno (PAP) dando lugar a un producto de color del cual se lea su absorbancia que es proporcional a la concentración de triglicéridos presentes.

- HDL-colesterol: método modificado con pretratamiento de CHOP-PAP. Se separan previamente al análisis las fracciones beta usando como precipitante cloruro magnésico-sulfato de dextrano.

- LDL: método indirecto por cálculo mediante la fórmula de Friedewald¹⁸.

LDL-colest. = Colest.Total - HDL-colest. - Triglic./5

- Lipoproteínas: método electroforético en soporte de agarosa al 1%, utilizando como buffer barbital a pH=8,1. La tinción utilizada fue el negro-sudán. La lectura se realizó densitométricamente.

- Apoproteínas a y b y Lp(a): método inmunonefelométrico. Las apolipoproteínas contenidas en el suero mediante reacción inmunoquímica con anticuerpos específicos forman inmunocomplejos que dispersan la luz recibida con un ángulo de 90°. La intensidad de la dispersión luminosa es directamente proporcional a la concentración de la correspondiente apolipoproteína en la muestra. La evaluación se realiza con un estándar de concentración conocida.

La comparación de las variables entre dos grupos se realizó mediante la prueba estadística t de Student. Para la obtención de los valores de referencia de la Lp(a) en la población sana, comprobamos las hipótesis de asimetría y normalidad, para ello hemos calculado la asimetría y el apuntamiento de la distribución, comprobando que estamos ante una distribución no paramétrica, por lo tanto realizamos el cálculo mediante percentiles. Se empleó el coeficiente de correlación de Spearman para establecer la asociación entre los diferentes parámetros lipídicos con la Lp(a) tanto en la población sana como en la afectada con IAM.

RESULTADOS

Para evaluar la determinación inmunonefelométrica de la Lp(a) se ha valorado la inexactitud del sistema empleando controles de 19 (16-22) mg/dl, 45 (38-52) mg/dl y dos muestras de 64 y 93 mg/dl. Se obtuvieron CV entre -5% para el estándar de 11,6 mg/dl y de 15% para el valor de 64 mg/dl.

mg/dl	11,6	27	64	93	19	45
CV (%)	-5	12	15	10	-1,2	10,3

Para evaluar la imprecisión se ha empleado "pools" de sueros de tres niveles. Para la imprecisión intraserie se ha obtenido un CV que oscila entre 1,52% para niveles altos y 4,77% para los niveles bajos.

Media (mg/dl)	27,20	49,20	153,30
CV (%)	4,77	3,49	1,52

La imprecisión interserie ha oscilado entre 4,5% para los niveles altos y 10% para los niveles más bajos.

Media (mg/dl)	14,8	54,8	80,9
CV (%)	10,0	6,3	4,5

La comparación entre métodos se realizó con respecto al método inmunoturbidimétrico automatizado. Se compararon 30 sueros de individuos con un margen de valores entre 7 y 83 mg/dl y se obtuvo un coeficiente de correlación de $r=0,9323$.

Para valorar el efecto de la congelación, durante el almacenamiento, se valoraron 71 muestras antes y después de un mes a -20° C. No se encontraron diferencias significativas entre los valores obtenidos antes de la congelación y los obtenidos después de la congelación.

Se valoró también la presencia de falsos positivos debido a reacciones inespecíficas en 41 muestras de sueros con concentraciones superiores a 50 mg/dl. No se encontró ningún valor falso positivo.

La linealidad encontrada fue de 10 a 170 mg/dl, por lo que a los valores inferiores a 10 mg/dl se les asignó el valor de 10 mg/dl.

La distribución de los valores de Lp(a) en la población sana es asimétrica, no cumple las hipótesis de simetría y normalidad, observado mediante el cálculo del coeficiente de asimetría y apuntamiento así como de sus respectivos errores estándar. El valor medio obtenido ha sido de 25,1 mg/dl y la desviación típica (SD) de 24,34. En la tabla 1 se muestran los valores de referencia de Lp(a) de la población sana en estudio. La media en los hombres fue de 25,3 mg/dl y en mujeres de 24,8 mg/dl. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. Tampoco se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de Lp(a) entre los diferentes grupos de edad.

Tabla 1. Distribución de Lp(a) en la población sana.

% de Población Contenida	Intervalo de Lp(a) (mg/dl)
99%	9,7 - 129,6
95%	10 - 93,1
90%	10 - 69,3

En el estudio de los valores de Lp(a) en el grupo de pacientes afectados de IAM, encontramos que el 58% de los pacientes tenían concentraciones séricas superiores a 20 mg/dl, frente al 33% encontrados en el grupo control. Si consideramos como punto de corte el valor de 30 mg/dl, los porcentajes fueron del 53,6% y 25% respectivamente. Comparando los valores de Lp(a) en esta población por grupos de edad, no encontramos diferencias significativas al comparar cada grupo con el grupo total, aunque sí observamos diferencias significativas entre la media obtenida para el grupo de 50-59 años (54 mg/dl) con la media obtenida por el grupo de 60-69 años (36,3 mg/dl) y del de mayor de 70 años (32,5 mg/dl). Estos valores se muestran en la tabla 2. Tampoco se observaron diferencias significativas entre sexos, la media en varones era de 39,17 mg/dl y en mujeres de 39,57 mg/dl.

Tabla 2. Lp(a) en IAM. División por grupos de edad.

Grupo Edad	n	Media	SD	t*
<30 años	1	18,0	—	—
30-39 años	3	30,7	29,23	0,49
40-49 años	9	44,5	35,1	0,43
50-59 años	24	54,5	46,7	1,49
60-69 años	29	36,3	28,0	0,45
>70 años	31	32,5	35,0	0,91

Al comparar las poblaciones sana y afectada de IAM, la media de Lp(a) en la población sana era de 25,1 mg/dl y de 39,2 mg/dl en la población con IAM, comparando ambas medias se comprueba que existen diferencias significativas entre ambas poblaciones, asimismo encontramos diferencias entre los dos grupos con respecto a triglicéridos, colesterol, HDL-colesterol, apo a, apo b y lipoproteínas. Estos resultados se encuentran en la tabla 3.

Tabla 3. Comparación de las medias de los distintos valores lipídicos entre población sana y población de infartos.

Parámetros lipídicos	Población sana		Población infarto		Prueba de comparación	
	Media	Sd	Media	SD	t	p
Colesterol (mg/dl)	172,6	20,2	188,9	42,9	3,6	s
HDL-Colest (mg/dl)	50,3	11,4	39,3	9,7	9,8	s
Apo B (mg/dl)	96,2	22,2	116,5	39,4	4,9	s
Apo A (mg/dl)	169,8	29,9	127,3	28,1	13,0	s
Triglic. (mg/dl)	93,3	203,3	149,2	197,4	2,5	s
Alfa-Proteínas (%)	40,3	6,3	38,1	8,4	2,7	s
Beta-Proteínas (%)	49,2	5,8	48,9	8,7	0,4	ns
Prebeta-Prot. (%)	8,4	4,8	13,6	11,1	7,0	s
Lp(a) (mg/dl)	25,1	39,2	39,2	37,1	3,6	s

Al analizar la Lp(a) como factor de riesgo, la correlación entre la concentración sérica de Lp(a) y otros parámetros de riesgo cardiovascular, arrojó una correlación positiva en la población

sana con el HDL-colesterol, la apo a y la apo b, mientras que en la población con IAM, la correlación fue positiva con los triglicéridos séricos y con la apo a (Tabla 4).

Tabla 4. Relación de la Lp(a) con otros parámetros.

Lípidos	Sanos			Infarto		
	n	r**	p	n	r**	p
Colesterol	469	0,078	>0,05 ns	97	-0,121	>0,10 ns
Triglicéridos	197	0,071	>0,10 ns	95	0,294	<0,010 s
HDL-Colester.	469	-0,731	<0,001 s	86	-0,113	>0,10 ns
Apo A	469	0,842	<0,001 s	92	-0,327	<0,002 s
Apo B	469	0,090	<0,050 s	96	-0,112	>0,10 ns

DISCUSIÓN

Los primeros métodos para la determinación de Lp(a) en plasma fueron sólo cualitativos y se creía según los resultados que únicamente el 30-40% de la población presentaba Lp(a) en plasma. El desarrollo posterior de técnicas cuantitativas más sensibles indica que en todas las personas existen cantidades medibles de Lp(a). Estas técnicas inmunoquímicas basadas en métodos inmunoquímicos son muy variadas y no están exentas de problemas. En primer lugar hay que mencionar la posible reactividad cruzada con el plasminógeno que presenta una homología estructural con la apo a elevada^{8,11}.

Hay que tener en cuenta que los resultados de diversos investigadores sugieren que la variación genética en el locus genético de la apo a controla su tamaño y los niveles de Lp(a). Este polimorfismo podría explicar la variabilidad de las concentraciones de Lp(a) en el plasma y por otra parte ser la causa de diversos problemas a la hora de cuantificar dichas concentraciones^{19,20}.

El alto interés clínico despertado por el conocimiento de los valores de Lp(a) hace necesario contar con un método fiable, rápido y sencillo y que puede ser adoptado en los laboratorios clínicos para poder evaluar este factor de riesgo.

Para obviar los problemas señalados en la determinación de la concentración de Lp(a), se ha recomendado la utilización

de anticuerpos monoclonales frente a la apolipoproteína a. En cuanto a las técnicas concretas utilizables, sólo indicar que la utilización de anticuerpos monoclonales únicamente es aplicable a enzoinmunoanálisis y radioinmunoanálisis, las dos comparten las ventajas de su alta sensibilidad y precisión, así como la posibilidad de automatización. El inconveniente común es que requiere equipos específicos, especialmente el RIA que presenta la desventaja adicional de la utilización de isótopos.

Otra fuente importante de variación entre los distintos métodos para la cuantificación de Lp(a) es el origen y purificación de los calibradores primarios y secundarios.

El método enzimático evaluado en este trabajo tiene unos coeficientes de variación inter e intraensayo y una exactitud aceptables, a la vez que es sencillo y rápido en su ejecución.

Por lo que respecta a la distribución de los valores de Lp(a) en nuestra población, es altamente asimétrica, al igual que ya se ha descrito en otras poblaciones estudiadas^{21,22}.

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto la existencia de niveles de Lp(a) mayores de 30 mg/dl (valor teórico de riesgo para la mayoría de los autores) en las dos poblaciones estudiadas, siendo la frecuencia de distribución mayor en la población de riesgo.

Se ha sugerido también que la Lp(a) constituye un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular en sujetos jóvenes, aunque nosotros no hemos comprobado este hecho, debido a que sólo el 13% de la población afecta de IAM tenía una edad inferior a 50 años (media de 41 años) y en estos casos la cifra media de Lp(a) fue de 38,4 mg/dl y no encontramos diferencias respecto a la media obtenida en todos los individuos con IAM (media de 63 años). La única diferencia encontrada en nuestro grupo fue la de individuos con edad comprendida entre 50-59 años respecto a los de edades entre 60-69 años y los de más de 70 años.

También hemos encontrado una correlación de la Lp(a), con algunos parámetros lipídicos, que en el caso de la población sana, fue con la HDL-colesterol, apo a y apo b y en el caso de la población afecta de IAM con triglicéridos y apo b. Esto podrá inducir a pensar en una asociación entre los niveles de Lp(a) y otros factores de riesgo positivos y negativos. Esto unido al hecho de que se observan valores de Lp(a) superiores a 30 mg/dl en la población normal, viene a corroborar la hipótesis de que la Lp(a) actúa independientemente y está controlada genéticamente.

Los valores superiores a 30 mg/dl en presencia de otros factores (elevaciones de colesterol y apo b y disminución de HDL-colesterol) podría representar un marcado incremento en el riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular, mientras que en ausencia de los mismos, se desconoce su valor predictivo como marcador de riesgo.

Los datos presentados en este trabajo corroboran que las concentraciones de colesterol, apo b, triglicéridos y lipoproteínas son parámetros fiables como indicadores de riesgo para la enfermedad coronaria. No obstante, de acuerdo con algunos estudios, el valor de estos factores se ve alterado con la edad, ya que pierden importancia a partir de los 55 años posiblemente por cobrar relevancia otros factores. Destacar también que la Lp(a), al igual que otros factores de riesgo para la arteriosclerosis, no parece ser determinante por sí sola de dicha alteración.

Las conclusiones del presente trabajo son las siguientes:

1. La técnica más adecuada es la que utiliza anticuerpos monoclonales.
2. Existe una falta de estandarización de la metódica, que no permite la expresión de los valores en términos moleculares. Se expresan en forma de masa de lipoproteínas, del total proteico o con unidades arbitrarias.
3. Los niveles de Lp(a) se mantienen estables a lo largo de la vida, por lo que no existe correlación con la edad del individuo. Los niveles de Lp(a) están regulados genéticamente y se transmiten por herencia.
4. Se observa una proporción superior a 2:1 con valores séricos de Lp(a) superiores a 30 mg/dl entre la población con IAM y la población sana.
5. La Lp(a) constituye un factor de riesgo independiente para la enfermedad ateromatosa.

En estos momentos no existe una dieta probada o una terapia farmacológica eficaz para bajar los niveles de Lp(a), excepto quizás la niacina, pero no existen datos que refieran que la reducción de los niveles de Lp(a) altera de manera significativamente el riesgo de padecer infarto.

Por todo esto y aludiendo a términos económicos, no recomendamos el screening rutinario de niveles de Lp(a) hasta que estudios clínicos futuros evalúen si existen ciertamente subgrupos de población para los que la Lp(a) sea un valor predictivo verdadero. Mientras tanto, creemos que los estudios de investigación básica deben concentrarse en desarrollar una mejor comprensión de las funciones fisiológicas normales de la Lp(a) "in vivo".

BIBLIOGRAFÍA

1. BERG K. A new serum system in man the Lp system. *Acta Microbiol Scand* 1963; 59: 369-382.
2. KOSTNER GM, AVOGADRO P, CAZZOLATO G et al. Lipoprotein Lp(a) and the risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1981; 38: 51-61.
3. AIRÒ R, FERRARI CM. High density lipoproteins and apolipoprotein a in cerebrovascu-

- lar disease. *Atherosclerosis* 1985; 54: 343-346.
4. DAHLÉN G, GUYTON JR, ATTAR M, FARMER JA, KANTZ JA, GOTTO AM. Association of levels of lipoprotein (a), plasma lipids and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation* 1986; 74: 758-765.
 5. JOVER E, VELLA JC. Lipoprotein (a) in serum and parental history of cardiovascular heart disease. *Eur Heart J* 1991; 12: 246.
 6. DAHLÉN G, GARSTEN P, ERICSON H, RIMSTROM O, BERG K. Insulin response to an oral glucose loads in relation to Lp(a)/pre-beta-1-lipoprotein level in non diabetic patients with peripheral vascular disease and in controls. *Acta Chir Scand* 1979; 145: 447-454.
 7. MURAI A, MIYAHARA T, FIJIMOTO N, MATSUDA M, KAMEYAMA M. Lp(a) lipoprotein as a risk factor for coronary heart disease and cerebral infarction. *Atherosclerosis* 1986; 59: 199-204.
 8. UTERMANN G. The mysteries of lipoprotein (a). *Science* 1989; 246: 904-910.
 9. ALBERS JJ, MARCOVINA SM, LODGE MS. The unique lipoprotein (a): Properties and immunochemical measurement. *Clin Chem* 1990; 36: 2019-2026.
 10. UTERMANN G, MENZEL MJ, KRAFT HG, DUBA HC, KEMMLER HG, SEITA C. Lp(a) glycoprotein phenotypes: inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein. Concentrations in plasma. *J Clin Invest* 1987; 80: 458-465.
 11. KRAFT HG, MANZEL HJ, HOPPICHLER F, VOGAL W, UTERMANN G. Changes of genetic apolipoprotein pgenotypes caused by liver transplantation. Implications for apolipoprotein synthesis. *J Clin Invest* 1989; 83: 137-142.
 12. MORRISETT JD, GUYTON JR, GAUBATZ JW, GOTTO AM. Lipoprotein (a). structure, metabolism and epidemiology. En: Gotto A M Jr, ed. *Plasma Lipoproteins*. Amsterdam, Elsevier Science 1987; 129-152.
 13. HARVIER NR, SCHULTZ JS. Studies of Lp-Lipoprotein as a quantitative genetic trait. *Proc Natl Acad Sci USA* 1970, 66: 99-103.
 14. MENZEL HJ, KRAFT HG, DUBA C, UTERMANN G. Genetic polymorphism of lipoprotein (a). En: Steimetz A, Kaffarnik N, Scheneider J. eds. *Cholesterol transport systems*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 1989: 64-69.
 15. DAHLÉN GH. Lipoprotein (a) in relation to atherosclerosis diseases. En: *Recent aspects of diagnosis and treatment of lipoprotein disorders: impacts on prevention of atherosclerosis diseases*. Alan R Liss Inc 1988. 47-36.
 16. RYDER REJ, HAYES TM, MULLIGAN IP et al. How soon after myocardial infarction should plasma lipid values be assessed?. *Br Med J* 1984; 280: 1651-1653.
 17. HELDENBURG D, RUBENSTEIN A, LEVTOV O et al. Serum lipids and lipoprotein concentrations during the acute phase of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1980; 35: 433-437.
 18. FRANK SL, KLISAK I, SPARKES RS et al. The apolipoprotein resides on human chromosoma 6q26-27, in close proximal homologous gene for plasminogen. *Human Genet* 1988, 78: 356.
 19. VU DAC N, MEZDOUR H, PARRA HJ, LUC G, LUYEYE I, FRUCHART JC. A selective bi-site immunoenzymatic procedure for human Lp(a) lipoprotein quantification using monoclonal antibodies against Apo(a) and Apo-B. *J Lipid Res* 30: 1437-1443.
 20. WONG WL, EATON DL, BERLOUI A, FENDLY B, HASS PE. A monoclonal antibody-based enzyme-linked immunosorbent assay of lipoprotein(a). *Clin Chem* 1990; 36: 192-197.
 21. SANDKAMP M, FUNKE H, SCHULTE H, KÖHLER E, ASSMANN G. Lipoprotein(a) is a independent risk factor myocardial infarction in young age. *Clin Chem* 1990; 36: 20-23.
 22. MEZDOUR H, PARRA HJ, AQUIE-AQUIE G, FRUCHART JC. La lipoproteine(a): un marqueur additionnel de l'athérosclérose. *Ann Biol Clin* 1990; 48: 139-153.