

## لیپوپروتئین-آ و ارتباط آن با سایر چربی‌ها و لیپوپروتئین‌ها در دانشجویان ایرانی

دکتر بمانعلی جلالی خان‌آبادی\* امیر حسین مصطفوی\*\* سمیه جهانشیری\*\* عصمت عسگری\*\* سید مجید مهدوی\*\*\*

### Lipoprotein (a) and its relationship with other lipids and lipoproteins in Iranian college students

B Jalali Khanabadi ❖ AH Mostafavi S Jahanshiri E Asgari SM Mahdavi

دریافت: ۸۵/۹/۱۵ پذیرش: ۸۶/۷/۳۰

#### \* Abstract

**Backgrounds:** Lipoprotein (a) or Lp(a) is a cholesterol-rich particle with atherothrombogenic properties. Plasma level of Lp(a) varies in different populations, however, little data on normal range of Lp(a) lipoprotein among Iranian population is available

**Objective:** The aim of this study was to estimate the normal range of Lp(a) and also its relationship with other lipoproteins in a group of Iranian students.

**Methods:** This was a cross-sectional descriptive analytical study carried out on 150 college students (88 females and 62 males) aged 19-30 ( $21.8 \pm 2.3$ ) who were clinically healthy and coming from various regions of Iran. The fasting serum levels of Lp(a), lipids, lipoproteins, apolipoproteins, total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), were determined by standard kits. Lp(a) and apo-B100 measurement was performed using electro-immunoassay, and apo-A1 by an immunoturbidimetric method. The data were further analyzed using SPSS, U- and t-tests to compare the variables and also the Pearson correlation test in determination of correlation between Lp(a) and other variables. A p-value of  $\leq 0.05$  was considered to be significant.

**Findings:** Lp(a) with a mean of  $19.46 \pm 19.44$  mg/dl, did not showed any significant differences between males ( $16.33 \pm 18.79$  mg/dl) and females ( $21.41 \pm 19.80$  mg/dl). In addition, no statistically significant correlation was demonstrated between the serum Lp(a) levels and other variables such as age, lipids, and lipoproteins. A serum Lp(a) level higher than 30 mg/dl was shown in 14% of males, 36.5% of females and 21.5% of the total subjects.

**Conclusion:** The mean serum concentration of Lp(a) in the present study was relatively higher than the values found by most researchers. This might be an acceptable explanation to high incidence of cardiovascular disease in some Iranian populations.

**Keywords:** Lipoproteins, Apolipoproteins, Fats, Lipids, Students, Iran

#### \* چکیده

**زمینه:** لیپوپروتئین-آ [Lp(a)] یک ذره غنی از کلسترول و یک عامل خطر مستقل برای بیماری‌های قلبی است. غلظت پلاسمایی آن در جوامع مختلف، متفاوت است و اطلاعات اندکی در مورد میانگین آن در ایرانیان وجود دارد.

**هدف:** مطالعه به منظور تعیین میزان طبیعی Lp(a) و ارتباط آن با سایر چربی‌ها و آپولیپوپروتئین‌ها در دانشجویان ایرانی انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه تحلیلی در سال ۱۳۸۴ در گروه بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی یزد بر روی دانشجویان سالم و از مناطق مختلف ایران انجام شد. سطح پلاسمایی چربی‌ها، لیپوپروتئین‌ها، آپولیپوپروتئین‌ها و Lp(a) در شرایط ناشتا اندازه‌گیری شدند. کلسترول تام، تری‌گلیسرید و کلسترول موجود در لیپوپروتئین سنگین (HDL-C) با کیت‌های رایج آزمایشگاهی، Lp(a) و apo-B100 با روش الکتروایمونواسی و apo-A1 با روش ایمونوتوربیدیمتری اندازه‌گیری شدند. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های آماری من‌ویتنی، تی و همبستگی پیرسون تجزیه و تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** از ۱۵۰ دانشجوی مورد مطالعه، ۸۸ نفر زن و ۶۲ نفر مرد با میانگین سنی  $21.8 \pm 2.3$  سال بودند. غلظت Lp(a) در ۱۴٪ مردان، ۳۶/۵٪ زنان و ۲۱/۵٪ کل جامعه بالاتر از ۳۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود. میانگین Lp(a)  $19.46 \pm 19.44$  میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود که در دو جنس اختلاف معنی‌داری (مردان با میانگین  $16.33 \pm 18.79$  و زنان با میانگین  $21.41 \pm 19.80$ ) نداشت. Lp(a) با سن، چربی‌ها، لیپوپروتئین‌ها و آپولیپوپروتئین‌ها همبستگی معنی‌داری نداشت.

**نتیجه‌گیری:** میزان Lp(a) در جامعه مورد مطالعه نسبتاً بالا بود و ممکن است بروز نسبتاً بالای بیماری‌های قلبی-عروقی به ویژه در نواحی مرکزی ایران با غلظت بالای این لیپوپروتئین در ارتباط باشد.

**کلیدواژه‌ها:** لیپوپروتئین‌ها، آپولیپوپروتئین‌ها، چربی‌ها، لیپیدها، دانشجویان، ایران

\* دانشیار گروه بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

\*\* دانشجوی کارشناسی علوم آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

\*\*\* کارشناس ارشد گروه بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

آدرس مکاتبه: یزد، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، دانشکده پزشکی، بخش بیوشیمی، تلفن ۰۹۱۳۱۵۳۸۰۶۶

❖ Email: bajalali@yahoo.com

Page (40)

**\* مقدمه:**

لیپوپروتئین-آ [Lp(a)] یک ذره غنی از کلسترول در پلاسمای انسان است و می‌تواند باعث تشدید آترواسکلروز و مهار فیبرینولیز شود.<sup>(۱)</sup> محتوا و ساختار این ترکیب شبیه لیپوپروتئین سبک (LDL) است ولی گلیکوپروتئینی به نام آپولیپوپروتئین-آ [apo(a)] به وسیله پیوند دی‌سولفید به آن متصل شده است.<sup>(۲)</sup> بسیاری از مطالعه‌ها نشان داده‌اند که غلظت بالای لیپوپروتئین-آ در پلاسما با تشدید آترواسکلروز و بروز زود هنگام بیماری‌های قلبی-عروقی همراه است. امروزه این لیپوپروتئین به عنوان یک عامل خطر مستقل برای بیماری‌های عروقی کرونر (CAD) و همچنین سکتة قلبی شناخته شده است.<sup>(۳و۵)</sup>

اگرچه سطح پلاسمایی لیپوپروتئین-آ به طور عمده به زمینه ژنتیکی بستگی دارد، با این حال عوامل دیگری نیز ممکن است در این خصوص نقش داشته باشند.<sup>(۶)</sup> اختلاف قابل توجهی در میزان لیپوپروتئین-آ پلاسمایی افراد مختلف یک جامعه وجود دارد.<sup>(۷)</sup> برخی گزارش‌ها بروز نسبتاً بالای بیماری عروقی کرونر را در نواحی مرکزی ایران نشان داده‌اند.<sup>(۸)</sup> از آنجا که عوامل خطر سنتی تنها مسبب ۵۰ درصد از بیماری‌های قلبی-عروقی هستند<sup>(۹)</sup>، بنابراین افزایش بروز بیماری‌های قلبی-عروقی در ایرانیان را نمی‌توان تنها با عوامل خطر سنتی توجیه نمود و ممکن است عوامل خطر جدید از جمله لیپوپروتئین-آ در بروز بالای بیماری‌های قلبی-عروقی در ایرانیان نقش داشته باشد.

یک عامل تعیین کننده در غلظت پلاسمایی لیپوپروتئین-آ نوع فنوتیپ apo(a) است که به وسیله ژن این پروتئین مشخص می‌شود.<sup>(۱۰)</sup> اطلاعات چندان در مورد پراکندگی فنوتیپ‌های apo(a)، میانگین لیپوپروتئین-آ پلاسمایی و ارتباط آن با سایر لیپوپروتئین‌ها در نواحی مختلف ایران در دسترس نیست. لذا این مطالعه با هدف تعیین سطح پلاسمایی لیپوپروتئین-آ و ارتباط آن با سایر چربی‌ها،

لیپوپروتئین‌ها و آپولیپوپروتئین‌ها در گروهی از دانشجویان نواحی مختلف ایران انجام شد.

**\* مواد و روش‌ها:**

این مطالعه تحلیلی در سال ۱۳۸۴ در دانشگاه علوم پزشکی یزد انجام شد. جامعه مورد مطالعه شامل ۱۵۰ نفر از دانشجویان رشته‌های مختلف پیراپزشکی بودند. تمام دانشجویان از نظر ظاهری سالم و از نواحی مختلف ایران (۵۰ درصد نواحی مرکزی، ۳۰ درصد غربی، ۱۳ درصد شمالی و ۷ درصد شرقی) بودند. نمونه خون وریدی پس از اخذ رضایت از افراد، در اول صبح و پس از حداقل ۱۲ ساعت ناشتایی گرفته شد. پس از انعقاد کامل در حرارت محیط، سرم به وسیله سانتریفوژ ملایم (در شرایط ۲۵۰۰ ×g) به مدت ۱۵ دقیقه از گلول‌ها جدا شد. مقداری از هر نمونه سرم برای سنجش آپولیپوپروتئین‌ها و لیپوپروتئین-آ در فریزر ۸۰ درجه سانتی‌گراد و حداکثر به مدت شش ماه نگهداری شد. بقیه نمونه سرم بلافاصله برای تعیین مقدار چربی‌ها و لیپوپروتئین‌ها استفاده شد. میزان کلسترول تام و تری‌گلیسرید، با استفاده از کیت‌های آزمایشگاهی و با اصول آنزیمی کلسترول اکسیداز و گلیسرول اکسیداز تعیین شدند. پس از رسوب بتا-لیپوپروتئین‌ها به وسیله دکستران-سولفات و کلرور منیزیم، میزان کلسترول موجود در لیپوپروتئین سنگین (HDL-C) با روش آنزیمی کلسترول اکسیداز تعیین شد. روش‌های فوق روی دستگاه خودکار RA-1000 با ضریب تغییرات کمتر از ۴ درصد در مورد کلسترول و کمتر از ۶ درصد در مورد تری‌گلیسرید اجرا شد. کلسترول موجود در لیپوپروتئین سبک (LDL-C) با استفاده از فرمول فریدوالد محاسبه شد.<sup>(۱۱)</sup>

غلظت‌های سرمی لیپوپروتئین-آ و apo-B100 به روش الکتروایمونواسی و غلظت Apo-A1 به روش ایمونوتوربیدیمتری تعیین شدند.<sup>(۱۲و۱۳)</sup> آنتی‌بادی‌های اختصاصی لیپوپروتئین-آ، apo-A1

پلاسمایی لیپوپروتئین-آ بالاتر از ۳۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود. میانه LP(a) در جامعه مورد مطالعه ۱۳/۳ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر (زنان ۱۵ و مردان ۱۰/۳)، حداقل غلظت مشاهده شده ۰/۱ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و بالاترین غلظت ۸۲ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر (مردان ۸۲ و زنان ۷۲) بود.

پایین‌ترین میانگین LP(a) در دانشجویان شمالی (۲۰ نفر با میانگین ۹/۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) و بالاترین میانگین در دانشجویان ساکن نواحی مرکزی ایران (۷۵ نفر با میانگین ۲۱ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) بود. غلظت پلاسمایی لیپوپروتئین-آ با سن، لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها همبستگی معنی‌داری نشان نداد. میزان پلاسمایی کلسترول لیپوپروتئین سنگین در زنان و غلظت پلاسمایی تری‌گلیسرید در مردان به طور معنی‌داری بالاتر بود. در حالی که اختلاف آماری معنی‌داری بین سایر متغیرها در دو جنس مشاهده نشد (جدول شماره ۱).

apo-B100، استانداردها و سرم‌های کنترل از شرکت DAKO (DK-2600Glostru) از کشور دانمارک تهیه شدند. حد تشخیص لیپوپروتئین-آ حدود ۰/۱ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر برآورد شد. ضریب تغییرات درون مرحله‌ای در غلظت ۲۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و پس از بیست بار سنجش، ۶ درصد به-دست آمد.

داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون‌های آماری من‌ویتنی، تی و همبستگی پیرسون تجزیه و تحلیل شدند و p مساوی یا کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار تلقی شد.

#### \* یافته‌ها:

از ۱۵۰ دانشجوی مورد مطالعه، ۸۸ نفر زن (۵۹ درصد) و ۶۲ نفر مرد (۴۱ درصد) با محدوده سنی ۱۹ تا ۳۰ سال و میانگین سنی  $21/8 \pm 2/3$  سال بودند. لیپوپروتئین-آ در تمام افراد به طرف غلظت‌های پایین تمایل داشت و میانگین آن  $19/44 \pm 19/46$  میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود که تفاوت آماری معنی‌داری بین مردان و زنان مشاهده نشد.

در ۱۴ درصد مردان، ۳۶/۵ درصد زنان و ۲۱/۵ درصد کل افراد مورد مطالعه، غلظت

جدول ۱- مقایسه میانگین چربی‌ها، لیپوپروتئین‌ها، آپولیپوپروتئین‌ها و لیپوپروتئین-آ در دو جنس

متغیرها *	کل افراد (۱۵۰ نفر)	زن (۸۸ نفر)	مرد (۶۲ نفر)	سطح معنی‌داری
کلسترول	$160/4 \pm 31/90$	$158/64 \pm 29/46$	$163/11 \pm 35/63$	۰/۵۸
تری‌گلیسرید	$98/26 \pm 55/52$	$84/95 \pm 42/74$	$118/21 \pm 66/44$	۰/۰۲۴
کلسترول لیپوپروتئین سنگین	$43/68 \pm 10/10$	$46/95 \pm 9/84$	$38/79 \pm 8/49$	۰/۰۰۱
کلسترول لیپوپروتئین سبک	$98/64 \pm 28/00$	$94/95 \pm 23/86$	$104/18 \pm 33/00$	۰/۲۱
آپولیپوپروتئین- A1	$1/24 \pm 0/23$	$1/26 \pm 0/22$	$1/21 \pm 0/25$	۰/۴۳
آپولیپوپروتئین- B100	$0/67 \pm 0/19$	$0/68 \pm 0/18$	$0/64 \pm 0/21$	۰/۴۷
لیپوپروتئین-آ	$19/46 \pm 19/44$	$21/41 \pm 19/80$	$16/33 \pm 18/79$	۰/۲۶

\* واحد غلظت آپولیپوپروتئین‌های A1 و B100 گرم بر لیتر و سایر میلی‌گرم بر دسی‌لیتر است.

**\* بحث و نتیجه گیری:**

پلاسمایی بالاتر از ۳۰ میلی گرم درصد بودند. اگرچه در مجموع درصد افراد پرخطر در محدوده متوسط بودند که با اغلب جوامع قابل مقایسه است،<sup>(۳۳)</sup> ولی نکته قابل توجه در این مطالعه درصد بالای زنان پرخطر است. بنابراین، به نظر می‌رسد لیپوپروتئین-آ در زنان ایرانی عامل خطر ساز مهم‌تری برای آترواسکلروز و بیماری‌های قلبی-عروقی باشد. این مطلب مورد توجه برخی از محققین بوده و ارتباط شدیدتر آن با ابتلا به بیماری عروق کرونر در زنان نسبت به مردان در بعضی از جوامع گزارش شده است.<sup>(۳۴)</sup>

در مجموع میانگین غلظت پلاسمایی لیپوپروتئین-آ در این مطالعه نسبتاً بالاست. غلظت این لیپوپروتئین مستقل از سایر چربی‌ها و لیپوپروتئین‌ها بوده و در نواحی مرکزی کشور بالاتر است. از آنجا که در این مطالعه نمونه‌ها از نقاط مختلف ایران انتخاب شدند، ممکن است لیپوپروتئین-آ پلاسمایی در کل ایرانیان نسبتاً بالا باشد. با توجه به خطر ساز بودن این لیپوپروتئین، بروز بالای بیماری‌های قلبی-عروقی در برخی از نواحی ایران به ویژه نواحی مرکزی ممکن است با سطح بالای لیپوپروتئین-آ در پلازما در ارتباط باشد.

**\* سپاسگزاری:**

بدین وسیله از همکاری آقای عزیزاله صادقی کارشناس محترم آزمایشگاه بیمارستان شهید رهنمون یزد تقدیر می‌شود.

**\* مراجع:**

1. Karmansky I, Gruener N. Structure and possible biological roles of Lp(a). Clin Biochem 1994 Jun; 27:151-62
2. Uterman G. The mysteries of lipoprotein(a). Science 1989 Nov 17; 246 (4932): 904-10
3. Lip GY, Jones AF. Lipoprotein (a) and vascular disease: Thrombogenesis and

در این مطالعه میانگین پلاسمایی لیپوپروتئین-آ ۱۹/۴۶ میلی گرم بر دسی لیتر به دست آمد و اختلاف آماری معنی‌داری بین دو جنس وجود نداشت. این میانگین در مقایسه با اغلب موارد گزارش شده از جوامع دیگر بالاست. کمترین غلظت لیپوپروتئین-آ در چینی‌ها (۷ میلی گرم درصد) و بالاترین میزان در سیاهپوستان افریقایی (۴۵ میلی گرم درصد) گزارش شده است.<sup>(۱۶-۱۴)</sup> در حالی که در نژاد قفقازی که شامل اروپایی‌ها و سفیدپوستان آمریکایی است، اغلب در حد متوسط (۱۴ میلی گرم درصد) گزارش شده است.<sup>(۱۷)</sup> در مقایسه با کشورهای آسیایی، میانگین LP(a) در این مطالعه با نتایج مطالعه‌های انجام شده در کشورهای ترکیه (۲۱ میلی گرم درصد) و بسیاری از نواحی هندوستان (۲۰ میلی گرم درصد) همخوانی دارد.<sup>(۱۸ و ۱۹)</sup> ولی از کشورهای نظیر چین (۷ میلی گرم درصد)، مجارستان (۸ میلی گرم درصد)، مالزی (۱۳ میلی گرم درصد)، ژاپن (۱۴/۵ میلی گرم درصد) و کره (۱۴ میلی گرم درصد) بالاتر است.<sup>(۲۰ و ۲۱)</sup> علت تفاوت در نتایج می‌تواند استفاده از روش‌های مختلف برای سنجش لیپوپروتئین-آ و نسبت حجم نمونه به جمعیت کشور باشد.

اگر چه تعداد نمونه در این مطالعه نسبتاً پایین بود، ولی افراد از نقاط مختلف کشور بودند. در این مطالعه توزیع غلظت پلاسمایی لیپوپروتئین-آ اغلب به سمت غلظت‌های پایین‌تر گرایش داشت و ارتباط معنی‌داری بین غلظت این لیپوپروتئین با سن، سایر چربی‌ها و لیپوپروتئین‌ها مشاهده نشد که با نتایج اغلب مطالعه‌ها همخوانی دارد.<sup>(۲۲)</sup> غلظت پلاسمایی ۳۰ میلی گرم بر دسی لیتر در سفیدپوستان به عنوان مرز خطر زایی این لیپوپروتئین برای ابتلا به بیماری‌های عروق کرونر در نظر گرفته شده و به طور معمول کمتر از ۳۰ درصد افراد در چنین جوامعی در گروه پرخطر قرار دارند.<sup>(۳۳)</sup> در این مطالعه ۱۴ درصد مردان، ۳۶/۵ درصد زنان و ۲۱/۵ درصد از کل افراد مورد مطالعه دارای غلظت لیپوپروتئین-آ

- 529-39
4. Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998 Dec 17; 82(12A): 57U- 66U
  5. Berglund L, Ramakrishnan R. Lipoprotein (a): an elusive cardiovascular risk factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004 Dec; 24(12): 2219-26
  6. Burman A, Jain K, Gulati R, et al. Lipoprotein(a) as a marker of coronary artery disease and its association with dietary fat. *J Assoc Physicians India* 2004 Feb; 52: 99-102
  7. Para HG, Luyey I, Buramoué C, et al. Black– white differences in serum lipoprotein(a) levels. *Clin Chim Acta* 1987; 168: 27 – 31
  8. Sarraf-Zadegan N, Sayed-Tabatabaei FA, Bashardoost N, et al. The prevalence of coronary artery disease in an urban population in Isfahan, Iran. *Acta Cardiol* 1999 Oct; 54(5): 257-63
  9. Futterman LG, Lemberg L. Fifty percent of patients with coronary artery disease do not have any of the conventional risk factors. *Am J Crit Care* 1998 May; 7(3):240-4
  10. Rader DJ, Brewer HB. Lipoprotein(a): clinical approach to a unique atherogenic lipoprotein. *JAMA* 1992 Feb 26; 269 (8): 1109- 12
  11. Fredewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972 Jun; 18(6): 499-502
  12. Marz W, Gross W Quantification of human serum lipoprotein(a): zone immunoelectrophoresis assay, a new sensitive method as compared to electroimmuno assay. *Clin Chim Acta* 1983 Nov 15; 134(3): 265- 79
  - atherogenesis. *QJM* 1995 Aug;88(8): 13.
  13. Riepponen P, Marniemi J, Rautaoja T. Immunoturbidimetric determination of apolipoprotein A-1 and B in serum. *Scand J Clin Lab Invest* 1987 Nov; 47(7):739-44
  14. Sandholser C, Hallman DM, Saha N, et al. Effect of apolipoprotein(a) size polymorphism on the lipoprotein(a) concentrations in 7 ethnic groups. *Hum Genet* 1991 Apr; 86(6): 607-14
  15. Wong MS, Chew WL, AW TC. Serum lipoprotein(a) profiles in a Singaporean population. *Pathology* 1999 Aug; 31(3): 225-9
  16. Dube N, Voorbij R, Leus F, Gomo ZA. Lipoprotein(a) concentrations and apolipoprotein(a) isoform distribution in a Zimbabwean population. *Cent Afr J Med* 2002 Jul-Aug; 48(7-8): 83-7
  17. Jungner I, Mendis S, Bjellerup P. Lipoprotein(a): levels in a Swedish population in relation to other lipid parameters and in comparison with a male Sir Lankan population. *Clin Biochem* 1995Aug; 28(4): 427- 34
  18. Orem A, Deger O, Onder E, et al. Distribution of serum lipoprotein(a) concentrations in a healthy Turkish population. *Ann Clin Biochem* 1994 Jul; 31(pt 4): 343-6
  19. Ashavaid TF, Kondkar AA, Todur SP, et al. Lipids, lipoprotein, apolipoprotein and lipoprotein(a) levels: reference intervals in a healthy Indian population. *J Atheroscler Thrombo* 2005; 12(5):251-9
  20. Abe A, Noma A. Studies on apolipoprotein(a) phenotypes. Part1. Phenotype frequencies in a healthy Japanese population. *Atherosclerosis* 1992 Sep; 96(1): 1-8
  21. Kim JH, Roh KH, Park HY, et al. The apolipoprotein(a) size, pentanucleotide repeat, C/T (+93)

polymorphism of apolipoprotein(a) gene, serum lipoprotein(a) concentrations and their relationship in a Korean population. Clin Chim Acta 2001 Dec; 314(1-2): 113-23

22. Kronenberg F, Steinmetz A, Kostner GM, Dieplinger H. Lipoprotein(a) in health and disease. Crit Rev Clin Lab Sci 1996 Dec; 33(6): 495-543

23. Scanu AM. Lipoprotein(a): a genetic risk factor for premature coronary heart disease. JAMA 1992; 267: 3326-9

24. Frohlich J, Dobiasova M, Adler L, Francis M. Gender differences in plasma levels of lipoprotein(a) in patients with angiographically proven coronary artery disease. Physiol Res 2004; 53(5): 481-6