

Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörü Olarak Kadınlarda ve Yaşlılarda Lipoprotein (a)

Dr. Akın Serdar*, Dr. Dilek Yeşilbursa*, Dr. Zehra Serdar**
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji*, Biyokimya**Anabilim Dalları, Bursa

Amaç: Kadınlarda ve yaşlılarda koroner arter hastalığı (KAH) için bir risk faktörü olarak lipoprotein (a) [Lp(a)]'nın rolü açık değildir. Bu çalışmada, cinsiyet ve yaş farklılıklarını da göz önüne alarak serum Lp(a) değerleri ile KAH arasındaki ilişkiyi değerlendirdik.

Yöntem: Göğüs ağrısı nedeniyle koroner anjiyografi yapılan 535 hastada, Lp(a) düzeyleri ve diğer lipid parametreleri değerlendirildi. 535 hastadan 163'ünün (70 erkek, 93 kadın) koroner arterleri anjiyografik olarak normal bulundu. 372 hasta ise (300 erkek, 72 kadın) en azından bir koroner arterde anlamlı koroner lezyona sahipti.

Bulgular: Hipertansiyon, sigara, diyabet, düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-K), trigliserid ve yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-K) başka, yükselmiş Lp(a) değerleri 55 yaş altındaki her iki cinsiyette KAH'nın bağımsız bir belirleyicisiydi (odds ratio [OR] erkekler için 5.1, $p < 0.01$; kadınlar için 2.3, $p < 0.05$). Elli beş yaşın üzerindeki hastalarda ise yükselmiş Lp(a) değerleri her iki cinste de KAH ile ilişkili değildi (OR erkekler için 1.3, $p = AD$; OR kadınlar için 1.2, $p = AD$).

Sonuç: Elli beş yaşın üzerindeki hem kadın hem de erkek hastalarda yüksek Lp(a) konsantrasyonları ile anjiyografik olarak saptanmış KAH arasında herhangi bir ilişki bulamadık. Sonuçlarımız yükselmiş Lp(a)'nın, hem kadın hem de erkeklerde prematüre KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. (*Ana Kar Der, 2001; 1:259-263*)

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı, lipoprotein (a), cinsiyet, yaş

Giriş

Lipoprotein (a) [Lp(a)], düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ile bir glikoprotein olan apo(a)'nın apo B-100'e disülfid bağıyla bağlanmasıyla oluşan bir lipoprotein kompleksidir (1,2). Lp(a) düzeyinin yüksek olması koroner arter hastalığı (KAH) için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (3-5).

Lp(a)'nın proaterojenik ve protrombotik mekanizma ile ateroskleroza neden olduğu düşünülmektedir. Apolipoprotein (Apo) (a) fibrinolitik bir proenzim olan plazminojene yapısal olarak benzerlik gösterir. İn vitro yapılan çalışmalarda endotel hücre yüzeyinde plazminojen bağlanma yerlerine Lp(a)'nın bağlandığı gösterilmiştir. Ayrıca Lp(a), plazminojenin doku plazminojen aktivatörü (t-PA) tarafından aktivasyonunu inhibe etmektedir. Bu etkilerine ilave olarak Lp(a)'nın arter duvarında aterosklerotik plakta depolandığı da

gösterilmiştir. Lp(a)'nın LDL'ye göre oksidasyona daha duyarlı olması "scavenger" reseptörler tarafından alınmasını kolaylaştırmaktadır (6-10).

Bugüne kadar yapılan değişik çalışmalarda yüksek Lp(a) düzeyinin KAH, koroner anjiyoplasti sonrası restenoz, KAH progresyonu, serebrovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5, 11-13). Bu çalışmaların yanısıra, KAH ile Lp(a) düzeyleri arasında ilişkinin saptanmadığı çalışmalar da vardır (14, 15).

Bu çalışma, Lp(a)'nın yaş ve cinsiyet göz önüne alınarak KAH için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığını ve Lp(a) düzeyi ile KAH yaygınlığı arasındaki ilişkiyi araştırmak için planlanmıştır.

Yöntemler

Ocak 1999 - Temmuz 1999 tarihleri arasında kliniğimizde diyagnostik amaçla koroner anjiyografi yapılan 535 hasta çalışmaya alındı. Anjiyografi sonuçlarına göre, olguların 372'si (300 erkek, 72 kadın) has-

ta grubunu oluştururken, 163 olgu da (70 erkek, 93 kadın) kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmaya alınan olgular arasında Lp(a) düzeyini etkileyecek ilaç (nikotinik asit, östrojen) kullanan yoktu. Ayrıca son bir ay içinde miyokard infarktüsü geçiren olgular ile koroner arter baypas operasyonu geçiren olgular ve son dönem böbrek hastaları çalışma dışı bırakıldı.

Koroner anjiyografi tüm hastalara 12 saat açlıktan sonra Judkins tekniği ile yapıldı. Sağ ve sol koroner arterler selektif olarak multipl projeksiyonlarda görüntülendi. Anjiyografik değerlendirme iki ayrı kardiyolog tarafından yapıldı. Ana koroner arterlerden birinde % 50'nin üzerinde daralma saptanması anlamlı olarak kabul edildi. Bir veya daha fazla koroner arterinde anlamlı daralma saptanan olgular koroner arter hastası olarak tanımlandı. Herhangi bir daralmanın saptanmadığı olgular ise kontrol olarak kabul edildi. Koroner arter hastalığının yaygınlığı kantitatif bir metod olan Gensini skorlama sistemi ile 15 segment kullanılarak değerlendirildi (16).

Açlık venöz kan örnekleri anjiyografi öncesi alındı. Serum total kolesterol ve trigliserid düzeyleri enzimatik yöntemle otoanalizörde (Technicon-Dax 72, USA) çalışıldı. Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-K) ölçümünde ise apo B içeren lipoproteinler dekstransülfat-magnezyum klorür çözeltisi ile çöktürüldükten sonra süpernatanın kolesterol içeriği total kolesterol ölçümünde olduğu gibi enzimatik yöntemle otoanalizörde saptandı (17). LDL-K değerleri Friedewald formülü kullanılarak hesaplandı (18). Apo AI ve Apo B düzeyleri immünotürbidimetrik prensibe dayalı yöntemle nefelometrede (Sanofi Pasteur, Kallestad QM-300, France) çalışıldı. Lp(a) ölçümünde ise ELISA yöntemi (Coaliza Lp(a), Chromogenix, Sweden) kullanıldı (19). Ortalama intra-assay ve inter-assay % CV (Coefficients of Variation) değerleri sırasıyla 3.0 ve 2.9 bulundu. 30 mg/dl' nin üzerindeki Lp(a) değerleri yüksek olarak kabul edildi. Hastalar ayrıca diğer risk faktörleri (hipertansiyon, sigara, diyabetes mellitus ve aile öyküsü) ve MI öyküsü yönünden de sorgulandılar. Hipertansiyon; antihipertansif ilaç kullanımı veya sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması, sigara; düzenli sigara içimi veya son üç yıl içinde sigarayı bırakma durumunda risk faktörü olarak kabul edildi. Diyabet anamnezleri olup ilaç kullananlar ya da açlık kan şekeri değeri ≥ 120 mg/dl olan olgular diyabetik olarak kabul edildiler. Birinci derece akrabalarında 60 yaşın altında KAH tespit edilmesi ise pozitif aile öyküsü olarak değerlendirildi.

İstatistik: Normal dağılım gösteren parametreler için ortalama \pm standart sapma değerleri kullanıldı. Lp(a) düzeylerinin dağılımı simetrik olmadığı için ortanca değer verildi. Gruplar arasında risk faktörlerinin karşılaştırılmasında ki-kare testi, Lp(a) değerlerinin karşılaştırılmasında ise non-parametrik Kruskal Wallis testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin karşılaştırılmasında ise eşleştirilmemiş Student's t-testi kullanıldı. Artmış Lp(a) değerleri ile KAH arasındaki ilişkinin bir ölçüsü olarak Odds oranları (Odds ratios – OR) hesaplandı. Hipertansiyon, sigara, diyabet, trigliserid, LDL-K ve HDL-K için "multivariate logistic regression" modelleri uygulandı.

Bulgular

Hastaların demografik özellikleri ve koroner risk faktörleri Tablo 1'de verildi. Çalışmaya alınan 535 hastanın 372'si erkek, 163'ü kadındı. Yapılan anjiyografi sonucu 163 hastanın (70 erkek, 93 kadın) koroner arterleri normal bulunurken, 372 hastanın (300 erkek, 72 kadın) ise en azından bir koroner arterde lezyona sahip olduğu belirlendi. Kontrol grubuna göre KAH saptanan olgular arasında sigara içen ve diyabetes mellitusu olan hasta sayısı daha fazla bulunurken HDL-K ve Apo AI değerleri daha düşük, buna karşın LDL-K, trigliserid ve Apo B değerleri daha yüksek bulundu. Çalışmaya aldığımız hastaların % 16'sı lipid düşürücü ilaç kullanmaktaydı. Lp(a) düzeyleri büyük oranda genetik faktörler tarafından belirlendiği için, nikotinik asit ve hormon replasman tedavisi dışında lipid düşürücü ajanların kullanımının Lp(a) düzeyleri üzerinde herhangi bir etkisi yoktur. Bizim çalışma grubumuzdaki hastaların hiçbiri nikotinik asit ve hormon replasman tedavisi almıyordu.

KAH olan grupta, ortalama Lp(a) konsantrasyonu 38.1 ± 28.4 mg/dl ve ortanca değeri 25 mg/dl bulunurken, kontrol grubunda ise sırasıyla 28.2 ± 25.1 mg/dl ve 16 mg/dl olarak bulundu.

Elli beş yaşında veya daha genç erkek koroner arter hastalarında (n=130) Lp(a) düzeyleri kontrol olgularına (n=48) göre daha yüksek bulundu (ortanca değer sırasıyla, 33 mg/dl ve 15 mg/dl; $p < 0.0001$). Aynı şekilde 55 yaşında veya daha genç kadın koroner arter hastalarında da (n=20) Lp(a) düzeyleri kontrol olgularına (n=55) göre daha yüksek bulundu (ortanca değer sırasıyla, 34 mg/dl ve 16 mg/dl; $p < 0.001$). (Tablo 2). Elli beş yaşın üzerindeki erkek olgularda KAH olanların (n= 170) Lp(a) değerleri KAH olmayanlara (n= 22) göre daha yüksek bulunmasına (ortanca

Tablo 1: Olguların Demografik Özellikleri ve Lipid Profilleri

Parametreler	KAH (n=372)	Kontrol Grubu (n=163)	p
Yaş (Yıl)	56±9	54±10	AD a
Erkek / Kadın	300/72	70/93	-
Sigara (%)	206(%52)	55(%38)	<0.01
Hipertansiyon (%)	155(%40)	54(%38)	AD
Diyabetes mellitus (%)	77(%20)	16(%11)	<0.05
Aile Öyküsü (%)	153(%39)	60(%42)	AD
Total Kolesterol (mg/dl)	217±43	195±44	<0.001
LDL-K (mg/dl)	147±39	126±31	<0.001
HDL-K (mg/dl)	32±7	35±8	<0.001
Trigliserid (mg/dl)	186±107	172±88	AD
Lp(a) (mg/dl) b	25	16	<0.001
Apo B (mg/dl)	136±34	127±33	<0.05
Apo AI (mg/dl)	129±25	136±26	<0.01

KAH: Koroner Arter Hastalığı, LDL-K: Düşük Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol, HDL-K: Yüksek Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol, Lp(a): Lipoprotein (a)
Apo: Apolipoprotein
a AD: Anlamlı Değil
b Lp(a) değerleri "ortanca değer" olarak verilmiştir.

Tablo 2: Olguların Lipoprotein(a) Değerleri

	KAH (n)	Lp(a) (mg/dl)	Kontrol Grubu (n)	Lp(a) a (mg/dl)	p
<55 yaş (erkek)	130	33	48	15	<0.0001
>55 yaş (erkek)	170	19	22	15	AD b
<55 yaş (kadın)	20	34	55	16	<0.001
>55 yaş (kadın)	52	21	38	15	AD

KAH: Koroner Arter Hastalığı, Lp(a): Lipoprotein (a)
a Lp(a) değerleri "ortanca değer" olarak verilmiştir.
b AD: Anlamlı Değil

değer sırasıyla, 19 mg/dl ve 15 mg/dl karşın aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Elli beş yaşın üzerindeki kadın olgularda da benzer şekilde KAH olanların (n= 52) Lp(a) değerleri KAH olmayanlara (n= 38) göre daha yüksek bulundu (ortanca değer sırasıyla, 21 mg/dl ve 15 mg/dl). Ancak, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yapılan korelasyon çalışmasında Lp(a) değerleri ile Gensini skorlama sistemi ile belirlenen hastalığın şiddeti arasında da anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Yapılan lojistik regresyon analizinde, tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde; Lp(a) (OR: 1.5, p<0.001), LDL-K (OR: 2.4, p<0.001), düşük HDL-K (OR: 2.4, p<0.05), diyabetes mellitus (OR: 1.8, % 95 CI p<0.05) ve sigara (OR: 1.3, p<0.05) KAH için bağımsız birer risk faktörü olarak bulunurken, ne hipertansiyon (OR: 1.07, p>0.05) ne de trigliserid düzeyleri (OR: 0.89, p>0.05) için aynı anlamlılık bulunamadı. Hem 55 yaşın altında hem de 55 yaşın üstündeki has-

taaları incelediğimizde, yükselmiş Lp(a) değerleri 55 yaşın altındaki her iki cinste de KAH ile bağımsız olarak ilişkiliydi (kadınlar için OR: 2.3, p<0.05; erkekler için OR: 5.1, p<0.01). Fakat 55 yaşın üstündeki her iki cinste de anlamlı bir ilişki bulunamadı (kadınlar için OR: 1.2, p>0.05; erkekler için OR: 1.3, p>0.05).

Tartışma

Anjiyografik olarak KAH tanısı konulan geniş bir Türk hasta grubunda Lp(a) düzeylerini saptayarak KAH ile olan ilişkisini araştırdık.

Lipid Araştırma Klinik Çalışması'nın (20) sonuçları 35-59 yaş arasındaki hiperlipidemik erkeklerde non-fatal miyokard infarktüsü ve KAH'na bağlı ölümlerde Lp(a)'nın bağımsız bir belirleyici olduğunu göstermektedir. Lipoprotein (a) ve KAH arasındaki ilişki genellikle erkeklerde araştırılmıştır. Ancak, Lp(a)'nın aterosklerik riski kadınlarda ve yaşlılarda yeterince

araştırılmamıştır. Yapılan çalışmalarda KAH ve çeşitli risk faktörleri arasında yaş ve cinsiyet farklılıkları olduğu ileri sürülmüştür. Örneğin, düşük HDL-K ve yüksek trigliserid düzeylerinin kadınlarda erkeklere göre daha güçlü bir risk belirleyicisi olduğu bildirilmiştir (21,22). Koroner arter hastalığı için bir risk faktörü olan yüksek Lp(a) düzeyleri de cinsiyet ve yaş arasında farklılık gösterebilir. Bu konuda yayınlanan çalışmaların sayısı oldukça azdır (23,24). Bu çalışma, Lp(a) ve KAH arasındaki ilişkiyi cinsiyet ve yaş da göz önüne alarak araştırmak için planlanmıştır.

Dahlen ve arkadaşları (3) koroner arter hastalarında Lp(a) için cinsiyet farklılığı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmada 30 mg/dl'nin üzerindeki Lp(a) düzeyleri sadece 55 yaşın altındaki genç erkekler için bir risk faktörü olarak bulunurken, kadınlar için her yaş grubunda bir risk faktörü olarak bulunmuştur.

Prospektif bir çalışma olan Framingham Kalp Çalışması'nda (25) 3103 kadın ortalama 12 yıl takip edilmiş ve Lp(a) kadınlarda kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızın sonuçları, yüksek Lp(a) düzeyinin 55 yaşın altındaki hem kadınlarda hem de erkeklerde bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Elli beş yaşın üstündeki kadın ve erkeklerde ise bağımsız bir risk faktörü olarak saptanamamıştır. Sonuçlar, daha önceki çalışmalarda gösterildiği gibi, yüksek Lp(a) düzeyi ile prematür KAH arasındaki ilişkiye ve Lp(a)'nın aterosjenik potansiyeline işaret etmektedir.

Bazı çalışmalar Lp(a)'nın KAH'daki önemini doğrulamamıştır (14,15). Örneğin, Quebec Kardiyovasküler Çalışması'nda (26) Lp(a) bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmamıştır. Bir başka çalışmada da 40-84 yaşları arasında 14916 erkek 5 yıl süreyle takip edilmiş ve fatal ve nonfatal miyokard infarktüsü ile Lp(a)'nın ilişkisi saptanamamıştır (27).

Bu çelişki çalışılan grup ile kullanılan yöntemdeki farklılıktan ileri gelmektedir. Bu çalışmaların bazıları hasta ve kontrol grubunun karşılaştırıldığı kesitsel çalışmalar (3,28); diğerleri ise koroner aterosklerozda Lp(a)'nın rolünü araştıran prospektif çalışmalardır (25, 26, 29, 30).

Helsinki Kalp Çalışması'nda (30) 4801 hiperlipidemik erkek hastada yüksek Lp(a) düzeyleri KAH için bir risk faktörü olarak bulunmamıştır. Bu çalışmada serumlar -200C'de 5-18 yıl bekletilmiştir. Yapılan çalışmalarda serumun donma ve çözülmesinin ve uzun süre saklanması Lp(a) düzeyini etkilediği bildirilmiştir (31,32). Helsinki Kalp Çalışması'nda serumun -200C'de uzun süreli saklanması Lp(a) ile KAH arasında

da ilişki saptanamamasının nedeni olabilir.

Bizim çalışmamızda Lp(a) analizi taze örneklerde yapılarak, uzun süre depolama sırasında oluşabilecek serum Lp(a) düzeylerindeki azalma ortadan kaldırılmıştır. Taze serum örneklerinin kullanıldığı bir çalışmada (30) bizim çalışmamızda olduğu gibi Lp(a) KAH için bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Lp(a)'nın taze serumda çalışıldığı bu prospektif çalışmada, 20-54 yaşları arasında ve başka bir risk faktörünün olmadığı 2191 erkek 5 yıl süreyle takip edilmiş ve prematür KAH gelişiminde Lp(a) bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda, Lp(a) düzeyleri ile KAH'nın yaygınlığı arasında bir ilişki saptanamamıştır. Bu sonuç, aynı ilişkiyi göstermekte başarısız olan diğer araştırmaların sonuçları ile uyumludur (14, 15, 28).

Lp(a) düzeyleri akut koroner sendromlardan da etkilenebilir. Slunga ve arkadaşları (33) akut miyokard infarktüsü sonrası Lp(a)'nın geçici olarak yükseldiğini göstermişlerdir. Ancak yükselen Lp(a) değerleri 30 gün içinde başlangıç değerlerine dönmektedir (34). Bu nedenle biz de son bir ay içinde miyokard infarktüsü geçiren olguları çalışma dışı bıraktık.

Sonuç olarak; bu çalışma yüksek Lp(a) düzeylerinin hem erkek hem de kadınlarda prematür KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Ancak 55 yaşın üzerindeki kadın ve erkeklerde Lp(a) ile KAH arasında böyle bir ilişki saptanamamıştır.

Kaynaklar

1. Scanu AM. Atherothrombogenicity of Lipoprotein (a): The Debate. *Am J Cardiol* 1998; 82: 26Q-33Q.
2. Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein (a) concentration and apolipoprotein (a) size. *Circulation* 1999; 100: 1151-3.
3. 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: 758-65.
4. Labeur C, De Bacquer D, De Backer G, et al. Plasma lipoprotein(a) values and severity of coronary artery disease in a large population of patients undergoing coronary angiography. *Clin Chem* 1992; 38: 2261-6.
5. Stein JH, Rosenson RS. Lipoprotein Lp(a) excess and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1170-6.
6. Ranby M. Studies on the kinetics of plasminogen activation by tissue plasminogen activator. *Biochim Biophys Acta* 1982; 704: 461-9.
7. Karadi I, Kostner GM, Gries A, Nimpf J, Romies L, Malle E. Lipoprotein(a) and plasminogen are immunochemically re-

- lated. *Biochim Biophys Acta* 1988; 960: 91-7.
8. Scanu AM. Lipoprotein(a). Link between structure and pathology. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 407-12.
 9. Scanu AM, Lawn RM, Berg K. Lipoprotein(a) and atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 209-18.
 10. Reblin T, Meyer N, Labeur C, Henne-Bruns D, Beisiegel U. Extraction of lipoprotein(a), apoB, and apoE from fresh human arterial wall and atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis* 1995; 113: 179-88.
 11. Nguyen TT, Ellefson RD, Hodge DO, et al. Predictive value of electrophoretically detected lipoprotein (a) for coronary heart disease and cerebrovascular disease in a community-based cohort of 9936 men and women. *Circulation* 1997; 96: 1390-7.
 12. Craig WY, Neveux LM, Palomaki GE, et al. Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic heart disease: metaanalysis of prospective studies. *Clin Chem* 1998; 44: 2301-6.
 13. Seman LJ, Deluca C, Jenner JL, et al. Lipoprotein (a)-Cholesterol and coronary heart disease in the Framingham Heart Study. *Clin Chem* 1999; 45: 1039-46.
 14. Hearn J, DeMaio S, Roubin G, Hammarstrom M, Sgoutas DS. Predictive value of lipoprotein(a) and other serum lipoproteins in the angiographic diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1176-80.
 15. Stiel GM, Reblin T, Buhrlen M, Lattermann A, Nianaber CA. Differences in lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) levels in men and women with advanced coronary atherosclerosis. *Coronary Artery Disease* 1995; 6: 347-50.
 16. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983; 51: 606-16.
 17. Demacker PNM, Vos-Janssen HE, Hijmans AGM, van't Laar A, Jansen AP. Measurement of high density lipoprotein cholesterol in serum. Comparison of six isolation methods with enzymatic cholesterol analysis. *Clin Chem* 1980; 26: 1780-6.
 18. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
 19. Wong WLT, Eaton DL, Berloul A, et al. A monoclonal antibody based enzyme linked immunosorbent assay of lipoprotein (a). *Clin Chem* 1990; 36: 192-7.
 20. Schaefer EJ, Lamou-Fava S, Jenner JL, et al. Lipoprotein(a) levels and risk of coronary heart disease in men: The Lipid Research Clinics Coronary Prevention Trial. *JAMA* 1994; 271: 999-1003.
 21. Bass KM, Newshaffer CJ, Klag MJ, Bush TL. Plasma lipoprotein levels as predictors of cardiovascular death in women. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2209-16.
 22. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8-15.
 23. Simons L, Friedlander Y, Simons J, McCallum J. Lipoprotein(a) is not associated with coronary heart disease in the elderly: Cross sectional data from the Dubbo study. *Atherosclerosis* 1993; 99: 87-95.
 24. Kario K, Matsuo T, Imiya M, et al. Close relation between lipoprotein(a) levels and atherothrombotic disease in Japanese subjects >75 years of age. *Am J Cardiol* 1994; 73: 1187-90.
 25. Bostom AG, Gagnon DR, Cupples A, et al. A prospective investigation of elevated lipoprotein(a) detected by electrophoresis and cardiovascular disease in women: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 90: 1688-95.
 26. Cantin B, Gagnon F, Moorjani S, et al. Is lipoprotein(a) an independent risk factor for ischemic heart disease in men? The Quebec Cardiovascular Study. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 519-25.
 27. Ridker PM, Hennekes CH, Stampfer MJ. A prospective study of lipoprotein(a) and the risk of myocardial infarction. *JAMA* 1993; 270: 2195-9.
 28. Schwartzman RA, Cox ID, Poloniecki J, Crook R, Seymour CA, Kaski JC. Elevated plasma lipoprotein(a) is associated with coronary artery disease in patients with chronic stable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1260-6.
 29. Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL, et al. Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. *JAMA* 1996; 276: 544-8.
 30. Jauhiainen M, Koskinen P, Ehnholm C, et al. Lipoprotein(a) and coronary heart disease risk: A nested case-control study of the Helsinki Heart Study participants. *Atherosclerosis* 1991; 89: 59-67.
 31. Craig WY, Poulin SE, Forster NR, Neveux LM, Wald NJU, Ledue TB. Effect of sample storage on the assay of lipoprotein(a) by commercially available radial immunodiffusion and enzyme linked immunosorbent assay kits. *Clin Chem* 1992; 38: 550-3.
 32. Lovejoy K, Bachorik PS. Lp(a) measurements may be unreliable in stored sera. *Circulation* 1994; 90(suppl 1): 504, Abstract 2714.
 33. Slunga L, Jhonson O, Dahlen GH, Eriksson S. Lipoprotein(a) and acute phase proteins in acute myocardial infarction. *Scand J Clin Lab Invest* 1992; 52: 95-101.
 34. Maeda S, Abe A, Seishima M, Makino K, Noma A, Kawade M. Transient changes of serum lipoprotein(a) as an acute phase protein. *Atherosclerosis* 1989; 78: 141-50.