

LIPOPROTEÍNA (a): UM POTENTE FATOR DE RISCO NA ATEROSCLEROSE

RAUL C. MARANHÃO, FULVIO PILEGGI
São Paulo, SP

É bastante conhecida a correlação direta entre níveis de colesterol total e de LDL no plasma com a incidência de aterosclerose. O efeito protetor, antiaterogênico, de níveis mais elevados de HDL tem sido também intensamente divulgado há vários anos. No entanto, só recentemente uma descoberta já antiga, a lipoproteína (a), tem despertado interesse maior, deflagrando um esforço de pesquisa de grandes proporções. Como resultado, sabe-se agora que um fator de risco muito importante não estava sendo levado em conta.

Transporte de lípidos na circulação e lipoproteínas

Os lípidos, de uma maneira geral, não são substâncias hidrossolúveis. Para seu transporte na corrente sanguínea e na linfa é necessário que se organizem em estruturas que possibilitem sua solubilização no meio aquoso. Constituem-se, então, as lipoproteínas. Estas são partículas esféricas com superfície composta basicamente de fosfolípidos e interior de triglicérides e ésteres de colesterol, substâncias totalmente hidrofóbicas e que dessa forma são excluídas do contacto com a água. O colesterol livre, não esterificado, situa-se na superfície, onde estão também absorvidas as apolipoproteínas. Estas são uma série de proteínas de peso molecular muito variável, com nomenclatura alfa numérica (apolipoproteína AI, AII, AIV, B, CII, CIII, E, e assim por diante). Cada uma delas tem uma função distinta e específica no metabolismo das lipoproteínas. Essas proteínas são estabilizadoras da estrutura das partículas podendo ser também ativadoras ou bloqueadoras de enzimas que atuam sobre a parte lipídica da lipoproteína. Por exemplo, a apo AI estimula a LCAT, (lecitina-colesterol-aciltransferase), enzima presente na circulação, que esterifica o colesterol livre da superfície das partículas². A apo CII estimula a lipase lipoproteica, enzima localizada na parede dos vasos capilares, que hidrolisa os triglicérides do interior da lipoproteína³. A apo B e a apo E permitem a ligação das lipoproteínas a receptores celulares, sendo assim removidas da corrente circulatória^{4,5}. Em síntese, as apolipoproteínas, na realidade, modulam o

metabolismo das partículas das quais são parte constituinte, atuando tanto nas transformações que elas sofrem enquanto circulam no sangue como na sua captação pelos tecidos, onde finalmente entregam sua carga de colesterol, triglicérides e fosfolípidos⁴.

Classificação das lipoproteínas

Há quatro grandes classes de lipoproteínas, de acordo com sua densidade e que diferem entre si tanto em composição lipídica e proteica quanto na sua função metabólica.

I—Quilomícrons são lipoproteínas de maior diâmetro e menor densidade, transportam na linfa intestinal e no sangue os lípidos ingeridos pela alimentação e absorvidos no intestino. Essas partículas, ao passarem pelos capilares dos tecidos periféricos (músculo, tecido adiposo) perdem a maior parte do seu principal componente, os triglicérides, pela ação da lipase lipoproteica. As partículas depletadas de triglicérides recebem o nome de remanescentes de quilomícron e são captadas pelo hepatócito por receptores específicos que se ligam à apo E⁶. A hidrólise dos triglicérides, ou seja, a transformação do quilomícron em remanescente, é passo obrigatório para a ligação eficiente das partículas aos receptores hepáticos.

II—As VLDL (“very low density lipoproteins”), lipoproteínas de densidade muito baixa, são sintetizadas nos hepatócitos e secretadas na circulação. Os triglicérides são também os maiores componentes das VLDL. Na circulação, num processo semelhante ao que acontece com os quilomícrons, os triglicérides das VLDL vão sendo hidrolisados pela ação da lipase lipoproteica. As VLDL vão se tornando progressivamente menores e mais densas, transformando-se nas chamadas IDL (lipoproteínas de densidade intermediária) e, com a continuação do processo, atingem a forma das LDL.

III—As LDL (lipoproteínas de baixa densidade), derivadas das VLDL são os maiores transportadores de colesterol na circulação do homem. Enquanto quilomícrons e VLDL carregam várias moléculas de apolipoproteínas, as LDL possuem apenas uma molécula de apolipoproteína (apo B100) e através dela se ligam a receptores específicos para LDL nos diversos tecidos. Por esse mecanismo, essas partículas são introduzidas nas células, como por exemplo as endoteliais da parede vascular⁴.

IV—As HDL (lipoproteínas de alta densidade),

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas—FMUSP.
Correspondência: Raul C. Maranhão—Instituto do Coração
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44—CEP 05403—São Paulo, SP.

sintetizadas no fígado e no intestino constituem outro circuito de transporte de lípidos. Elas têm sido implicadas no mecanismo de remoção do colesterol das células dos tecidos periféricos para a circulação e daí para o fígado, de onde ele é eliminado para o intestino pelas vias biliares. Este é o chamado “transporte reverso do colesterol”, através do qual presumivelmente se evita o acúmulo de colesterol nos tecidos extra-hepáticos.

Defeitos nos receptores, nas apolipoproteínas e nos diversos sistemas enzimáticos envolvidos no metabolismo de lípidos resultam em acúmulo de lipoproteínas, refletindo-se em níveis plasmáticos elevados de colesterol, triglicérides ou ambos. A correlação direta entre níveis plasmáticos de LDL e aterosclerose, bem como a inversa entre os níveis de HDL e essa doença originam-se desses efeitos, aliados a fatores do ambiente, principalmente nutricionais^{7,8}. A seguir, iremos enfocar outra correlação, de igual importância como fator de risco na aterogênese: a **lipoproteína (a)** ou, abreviadamente, a **Lp(a)**.

Alguns dados históricos sobre a **Lp(a)**

A **Lp(a)** foi descoberta por Berg em 1963 quando tentava identificar polimorfismos genéticos em LDL utilizando o método de imunodifusão^{9,10}. Este autor verificou que um número de indivíduos, além do “antígeno Ag”, já descrito e que correspondia às LDL, apresentava um segundo antígeno que ele denominou lipoproteína (a) (**Lp(a)**). Berg chamou de **Lp(a)** + os indivíduos que o apresentavam e **Lp(a)**—os que não tinham o mesmo. Fisicoquimicamente, a **Lp(a)** viria a ser caracterizada como lipoproteína com migração pré-beta na eletroforese (ou seja, na mesma faixa das VLDL). No entanto, na ultracentrifugação a **Lp(a)** tem propriedades semelhantes às da HDL. Essas características geraram certa confusão nos anos iniciais, tendo sido descritas a “lipoproteína pré-beta 1” e a “pré-beta mergulhante” que, soube-se posteriormente, não eram novas partículas distintas, mas sim a lipoproteína já descrita por Berg, evidenciada por técnicas diferentes¹¹.

Desde 1972 vem se estabelecendo a relação entre **Lp(a)** e aterosclerose, quando Dahlen e col¹² identificaram uma banda pré-beta dupla na eletroforese, em pacientes com angor pectoris, em frequência maior que na população geral. A banda pré-beta extra era a lipoproteína descoberta por Berg, como se constatou posteriormente, e sua importância na aterogênese foi sendo consolidada em trabalhos subseqüentes¹³⁻¹⁷.

Estrutura da **Lp(a)**

A **Lp(a)** é partícula esférica de cerca de 250 Å de diâmetro médio, que flutua na faixa de densida-

de de 1,05 a 1,12 g/ml. Estruturalmente a **Lp(a)** se assemelha às LDL, com a diferença básica de possuir uma molécula de apolipoproteína (a) além da molécula única de apo B100 presente na LDL. A presença da apolipoproteína (a) (apo(a) abreviadamente (não confundir com a apo A, principal apoproteína das HDL) é portanto a grande diferença estrutural entre **Lp(a)** e LDL, embora a **Lp(a)** tenha também um conteúdo de triglicérides discretamente maior do que o das LDL. A apo(a) está agregada à lipoproteína através de pontes dissulfeto que a ligam à apo B, e é liberada do resto da partícula pelo uso de agentes redutores como o ditiotreitol, que provocam a clivagem das pontes. Separada da apo(a), a partícula fica, então, físico-quimicamente indistinguível das LDL¹⁸⁻²¹.

Grandes avanços têm sido feitos na elucidação da estrutura da **Lp(a)** nos últimos anos. Em primeiro lugar, não há semelhança estrutural entre a apo(a) e a apo B. A apo(a) apresenta menor grau de organização estrutural, com menos conformações alfa-hélice e camada beta. É uma glicoproteína que ocorre em várias isoformas²² cujo peso molecular varia amplamente, de 400.000 a 700.000 daltons. Ela tende a ser maior que as outras apolipoproteínas, já que a maior delas, a apo B 100 tem um peso molecular de aproximadamente 550.000. Não se sabe se as enormes diferenças de peso molecular entre as subespécies de apo(a) se devem à cadeia polipeptídica ou ao número de cadeias de oligossacarídeos ligadas a ela, embora esta última hipótese seja menos plausível.

Trabalhos mais recentes estabeleceram que a apo(a) é na verdade um análogo do plasminogênio, uma das proteínas do sistema fibrinolítico²³⁻²⁷. Como o plasminogênio, o polipeptídeo da apo(a) é formado por dois tipos de “kringles” (estrutura em forma de rosca dinamarquesa) em seqüências repetitivas. Presume-se que as diferentes isoformas sejam dadas pelo número diverso de “kringles” que constituem a parte polipeptídica da glicoproteína. Também como o plasminogênio, a **Lp(a)** possui um domínio de ligação à serino-protease.

A presença de apo B na **Lp(a)** faz com que esta lipoproteína se co-precipite com as LDL nos ensaios atualmente em uso para separação de lipoproteínas por método de precipitação química. Isto acarreta a interferência nos valores de LDL calculados pela fórmula de Friedewald, conforme alertado por Scanu e col²³ que não acham a fórmula confiável sem as correções para **Lp(a)**.

A **Lp(a)** foi isolada também em outras espécies, como em macacos e suínos^{29,30}.

Aspectos genéticos: heterogeneidade da apo(a)

Atualmente admite-se que não existam indivíduos verdadeiramente **Lp(a)** negativos, à medida que são usados métodos mais sensíveis para detec-

tar (níveis mínimos da lipoproteína. Em 88 indivíduos, classificados como “**Lp(a)** negativos” por método de imunodifusão, detectavam-se níveis por método de radioimunoensaio³¹.

Estudos genéticos sugerem que os seis diferentes fenótipos da apo(a) encontrados na população geral sejam controlados por uma série de alelos autossômicos³²⁻³⁴: Lp(a)f, Lp(a)B, Lp(a)S1, Lp(a)S2, Lp(a)S3, Lp(a)S4 e Lp(a)0. Os fenótipos B, S1 e S2 estão associados com altas concentrações plasmáticas de Lp(a), enquanto os fenótipos S3 e S4 tendem a se acompanhar de níveis baixos de Lp(a). Nos indivíduos com níveis de Lp(a) não mensuráveis por “immunoblotting”, não tem sido possível determinar quais espécies de isoformas estão presentes. Até onde se sabe, nenhum indivíduo tem mais de duas isoformas de apo (a) na circulação, sendo as espécies mais comuns a S2 e a S3. Em simpósios recentes, tem sido discutida a importância de se adicionar à determinação dos níveis séricos da Lp(a), a tipagem dos seus fenótipos e correlacioná-los sistematicamente com a incidência de episódios cardiovasculares, já que existe a possibilidade de que determinadas isoformas da Lp(a) possam ter maior potencial patogênico do que outras.

Os valores plasmáticos de Lp(a) não são influenciados nem por sexo nem por idade. Entretanto, o fator racial é importante: em negros tanto americanos quanto africanos do Congo^{35,36} foram observadas médias de Lp(a) plasmática até duas vezes superiores às da população caucasiana.

Os níveis de Lp (a) não se correlacionam com os de colesterol ou de triglicérides totais no plasma. Guyton e col³⁵ encontraram correlação positiva fraca com os níveis de apo B, até previsível tendo em vista que a Lp(a), como já vimos, possui esta proteína na sua estrutura.

Metabolismo da **Lp(a)**

Do ponto de vista estrutural, a Lp(a) é grosseiramente uma partícula de LDL com uma apolipoproteína extra, a apo(a), por isso é inevitável a comparação do metabolismo dessas, duas lipoproteínas. A Lp(a), assim como a LDL, é sintetizada no fígado. É bom salientar que a LDL deriva de uma lipoproteína precursora, a VLDL, que, após ser sintetizada pelo fígado vai perdendo seus triglicérides na circulação até se transformar em LDL. A Lp(a) não é produto de degradação de outra lipoproteína, sendo secretada diretamente pelo fígado³⁷. A síntese de Lp(a) é totalmente independente da síntese de VLDL e LDL e, igualmente, não há coordenação entre a síntese de apo(a) e a de apo B ou a de plasminogênio, o seu análogo estrutural.

A Lp(a) liga-se aos receptores específicos das LDL em fibroblastos. Os resultados dessas experiências têm sido algo heterogêneos, o que se deve provavelmente a existência de várias isoformas de

apo(a)³⁸⁻⁴⁰. Quando a apo(a) é retirada da Lp(a) por clivagem das pontes S-S, a capacidade de ligação da lipoproteína aumenta, tornando-se equivalente à das LDL⁴¹. No rato, a Lp(a) humana marcada com éster de colesterol radioativo é captada principalmente pelo fígado, com padrão de distribuição nos tecidos bastante semelhantes ao da LDL humana quando injetada naquele animal⁴².

A vida média biológica da Lp(a) marcada com iodo radioativo é de 3 dias⁴³. A síntese da lipoproteína foi de 5,0 + 3,4 mg/dl e se correlacionou positivamente com seus níveis plasmáticos. No sistema de remoção de LDL por aferese extracorpórea, usado atualmente no tratamento de hipercolesterolemias muito severas, a Lp(a) foi removida juntamente com a LDL, mas retornava aos valores pré-aferese com velocidade diferente, o que confirma os circuitos metabólicos diferentes das duas lipoproteínas.

A Lp(a) tem comportamento de “proteína de fase aguda”: Maeda e col⁴⁵ notaram que, da mesma forma que a haptoglobina, a alfa-1-antitripsina e a proteína C reativa, a Lp(a) apresenta padrão de aumento transitório após episódio de infarto agudo de miocárdio ou ato cirúrgico.

Bersot e col⁴⁶ administram dieta rica em gordura saturada e colesterol a indivíduos normais e recuperaram no plasma, no estado pós-prandial remanescentes de quilomicron associados a apo(a) que tinham capacidade aumentada de se ligarem a macrófagos. A ligação da Lp(a) a macrófagos já havia sido notada anteriormente⁴⁷. A captação de lipoproteínas em excesso pelos macrófagos, com subsequente transformação em “foam cells” é justamente mecanismo proposto de aterogênese.

As experiências realizadas não evidenciam função fisiológica da Lp(a) no transporte ou na regulação do metabolismo de lipídios. Até o momento, Lp(a) permanece conceitualmente como uma “lipoproteína patogênica”.

Correlação entre **Lp(a)** e aterosclerose: estudos clínicos

Estudos clínicos que estabeleceram um elo **Lp(a)** aterogênese, nos anos 70 têm sido amplamente confirmados pelos trabalhos realizados nesses últimos anos. Kostner e col⁴⁸ encontraram probabilidade de infarto de miocárdio 2,3 vezes maior em pacientes com Lp(a) acima de 50 mg/dl, independente de outros fatores de risco. O exame de imagens de dopplergrafia bidirecional de carótidas de 100 indivíduos, mostrou que os níveis de Lp(a) estavam elevados nos pacientes que apresentavam placas ateroscleróticas⁴⁹. Murai e col⁵⁰ confirmaram em japoneses frequência mais elevada de doença coronariana e infarto cerebral quando os níveis de Lp(a) eram superiores a 17 mg/dl. Rhoads e col⁵¹ identificaram em descendentes de japoneses no

Havá aumento de risco de infarto de miocárdio com níveis de Lp(a) acima de 30 mg/dl. Ele se atenuava com o progredir da idade, sendo 2,5 vezes maior abaixo de 60 anos, 1,6 na faixa de 60 a 69 anos e 1,2 acima de 70.

Outro aspecto importante foi demonstrado por Armstrong e col⁵² ao verificarem efeito potencializador dos níveis elevados de LDL sobre o risco de doença coronariana quando associados à elevação da

Lp(a). Nos indivíduos com Lp(a) acima de 30 mg/dl, o risco era de 1,4 a 1,7 vezes maior no grupo com níveis de LDL abaixo da média e de 4,5 a 6,3 vezes maior naqueles com LDL acima dos níveis normais. Houston e col⁵³ descreveram algo semelhante em pacientes hipercolesterolêmicos: incidência maior de doença coronariana entre os pacientes que, além do colesterol total, tinham também a Lp(a) alta.

Dahlen e col⁵² em 302 indivíduos submetidos a cinecoronariografia, cujas lesões foram classificadas por critério de "scores", encontraram não só a relação entre a Lp(a) e a incidência de lesão coronária, como também com a intensidade das lesões.

Na Áustria, estudo de 1484 rapazes prestando serviço militar, com idade média de 18 anos, mostrou que os pais daqueles que tinham níveis de Lp(a) acima de 25 mg/dl haviam apresentado incidência de infarto de miocárdio 2,5 vezes maior⁵⁵.

Parra e col⁵⁶ encontraram valores de Lp(a) em média três vezes superiores aos do grupo-controle em portadores de insuficiência renal crônica sob hemodiálise, o que pode influenciar a maior incidência de doenças cardiovasculares que se observa em pacientes nessas condições.

Hoff e col⁵⁷ observaram em 167 pacientes submetidos a implantação de ponte safena ocorrência de estenose do implante diretamente proporcional aos níveis de Lp(a) plasmáticos, sem nenhuma correlação com outros fatores de risco como hipertensão arterial, fumo, obesidade ou diabetes. Nos 135 pacientes com estenose do implante, os níveis de Lp(a) eram aproximadamente o dobro dos demais.

Influência de drogas e dieta sobre os níveis de Lp(a)

Drogas que são potentes redutores do colesterol total e de LDL no plasma não se mostram efetivas na redução da Lp(a) plasmática. Esse fato foi observado com a colestiramina, lovastatina, benzafibrate clorfibrate e o probucol⁵⁸⁻⁶⁰. Este, aliás, é um forte indício de que Lp(a) e LDL tenham regulação metabólica distinta. No entanto, em 14 portadores de hiperlipemia tipos IIa e IIb verificou-se que o tratamento com neomicina administrada isoladamente reduzia a Lp(a) em 24%, enquanto sua associação com a niacina resultava em diminuição de 45%, ambas as drogas devendo ser

ministradas em alta dosagem⁶¹. O estrógeno estanozolol parece diminuir a Lp(a) plasmática⁶².

Dietas capazes de reduzir o colesterol total plasmático e o de LDL não tiveram efeito sobre a Lp(a)⁶³. Em 64 indivíduos que consumiam mais de 200 g de álcool por dia durante vários anos, sem sinais clínicos de cirrose hepática, os níveis de Lp(a) foram mais baixos do que os do grupo controle⁶⁴.

Achados anatomo-patológicos

A demonstração da presença de Lp(a) no ateroma vem reforçar a hipótese da sua participação direta na aterogênese. Rath e col⁶⁵ realizaram biópsias de aorta em 211 pacientes submetidos a cirurgia coronariana e utilizando um ensaio ELISA com anticorpos monoclonais anti-apo(a), observaram que os níveis de apo(a) na artéria estavam em correlação direta com os níveis plasmáticos de Lp(a). Por outro lado, não havia correlação entre os dados arteriais e plasmáticos e a LDL. Os mesmos pesquisadores, em biópsias post-mortem, encontraram acúmulo de apo(a) e apo B nas placas.

Considerações finais

As evidências acumuladas indicam que a Lp(a) é fator influente na aterogênese, e que a determinação dos seus níveis é muito importante para traçar um quadro completo do risco de aterosclerose de cada indivíduo. Indivíduos considerados normais quanto ao seu perfil lipídico (colesterol total e frações e triglicérides) podem ter nos níveis da Lp(a) um fator de risco independente e de alta significação. A semelhança estrutural entre a apo(a) e o plasminogênio tem levado a se postular que a aterogenicidade da Lp(a) se deva a alguma interferência nos mecanismos de coagulação e trombogênese⁶⁷. É possível que, devido à semelhança estrutural, a Lp(a) entre em competição com o plasminogênio pelos seus receptores, que existem em grande quantidade nas hemácias e no endotélio e promovem a trombólise⁶⁵. Desta forma, a Lp(a) atuaria estimulando a trombogênese. Não pode-se descartar, também, a deposição direta da partícula na parede do vaso, pois ela é encontrada na placa de aterosclerose. No momento, estamos realizando no Instituto do Coração avaliação do risco do fator Lp(a) na doença coronária documentada por cineangiocoronariografia. Nos primeiros 47 casos, constatamos valores de Lp(a) aproximadamente duas vezes maiores nos portadores de coronariopatia comparados aos de normais.

AGRADECIMENTOS

À biomédica Carmen G. Vinagre pelo auxílio na revisão bibliográfica. À Phamacia (São Paulo) pela doação dos "kits" de radioimunoensaio para Lp(a).

REFERÊNCIAS

- Morrissett JD, Guyton JR, Gaubatz JW, Gotto AM—Lipoprotein (a): structure, metabolism and epidemiology. In: Gotto AM — Plasma Lipoproteins, Elsevier, Amsterdam, 1987, pp. 129-52.
- Marcel YL—Lecithin: cholesterol acyltransferase and intravascular cholesterol transport. *Adv Lipid Res.*, 1982; 19: 85-135.
- Eckel RH—Lipoprotein lipase, a multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *N Engl J Med*, 1989; 320: 1060-8.
- Brown MS, Goldstein JL—A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*, 1986; 232: 34-47.
- Scott J—Lipoprotein receptors: unraveling atherosclerosis. *Nature*, 1989; 338: 118-9.
- Redgrave TG—Formation and metabolism of chylomicrons. *Int Rev Physiol*, 1983; 28: 103-30.
- Eisenberg S—High density lipoprotein metabolism. *J Lipid Res*, 1984; 25: 1017-58.
- Schoeffler EJ, Levy RI—Pathogenesis and management of lipoprotein disorders. *N Engl J Med*, 1985; 112: 1300-10.
- Berg K—A new serum type system in man—the Lp system *Acta Pathol Microb Scand*, 1963; 59: 369-82.
- Berg K—Studies on the reaction between Lp(a +) human sera and anti Lp(a) sera from rabbits *Acta Pathol Microb Scand*, 1964; 613-22.
- Hewitt D, Milner J, Owen ARG et al—The inheritance of sinking pre-beta lipoprotein and its relation to the Lp(a) antigen. *Clin Genetics*, 1982; 21: 301-8.
- Dahlen G, Ericson C, Furberg C et al—Studies on an extra pre-beta lipoprotein fraction. *Acta Med Scand*, 1977; (Supl) 531.
- Frick MH, Dahlen G, Furberg C et al—Serum pre-beta 1 lipoprotein fraction in coronary atherosclerosis. *Acta Med Scand*, 1974; 195: 337-40.
- Dahlen G, Berg K, Gillnas T, Ericson C—Lp(a) lipoprotein prebeta 1 in Swedish middle-aged males and in patients with coronary heart disease *Clin Genetics*, 1975; 7: 334-41.
- Jaillard J, Sezille G, Dewailly P, Fruchart JC—Détection d'une lipoprotéine particulière: la Lp(a). *Ann Méd Interne*, 1977; 128: 739-44.
- Berg K, Dahlen G, Borresen AL—Lp(a) phenotypes, other lipoprotein parameters, and a family history of coronary heart disease in middle-aged males. *Clin Genetics*, 1979; 16: 347-52
- Krempler G, Kostner G, Bolzano K, Sandhofer F—Studies on the metabolism of the lipoprotein Lp(a) in man. *Atherosclerosis*, 1978; 30: 57-65.
- Gaubatz JW, Heideman C, Gotto AM et al—Human Plasma lipoprotein (a) structural properties. *J Biol Chem*, 1983; 258: 4582-9.
- Fless GM, ZumMallen ME, Scanu AM—Physicochemical properties of apolipoprotein (a) and lipoprotein (a-) derived from the dissociation of human plasma lipoprotein (a). *J Biol Chem*, 1986; 261: 8712-8.
- Seman LJ, Beckenridge WC—Isolation and partial characterization of apolipoprotein (a) from human lipoprotein (a) *Biochem Cell Biol*, 1986; 64: 999-1009.
- Gaubatz JW, Chari MV, Lava ML et al—Isolation and characterization of the two major apoproteins in human lipoprotein (a). *J Lipid Res*, 1987; 28: 69-79.
- Fless GM, Roli CA, Scanu AM—Heterogeneity of human plasma lipoprotein (a). *J Biol Chem*, 1984; 11470-8.
- Eaton DL, Fless GM, Kohn WJ et al—Partial amino acid sequence of apolipoprotein (a) shows that it is homologous to plasminogen. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987; 84: 3224-88.
- Kratzin H, Armstrong VW, Niehaus M—Structural relationship of an apolipoprotein (a) phenotype to plasminogen: homologous Kringle domains are linked by carbohydrate-rich regions. *Biol Chem Hoppe-Seyler*, 1987; 368: 1533-44.
- Karadi I, Kostner GM, Pries A et al—Lipoprotein (a) and plasminogen are immunologically related. *Biochim Biophys Acta*, 1988; 960: 91-7.
- McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ et al—cDNA sequence of human apolipoprotein (a) is homologous to plasminogen. *Nature*, 1987; 330: 132-7.
- Weitkamp LR, Guttormsen SA, Schultz JS—Linkage between the loci for the Lp(a), lipoprotein and plasminogen. *Hum Genet*, 1988; 79: 80-2.
- Scanu AM, Kurschinski D, Conn M, Garcia M—Important limiting features of the precipitation method in estimating LDL cholesterol: interference by IDL and Lp(a). *Atherosclerosis*, 1988; 8: 574a.
- Hixson JE, Britten ML, Manis GS, Rainwater D—Apolipoprotein (a) apo (a) glycoprotein isoforms result from size differences in apo (a) mRNA in Baboons. *J Biol Chem*, 1989; 264: 6013-6.
- Shui-Q Y, Rapacz J, Rapacz JH, McConathy WJ—Lipoprotein (a) in swine. *Arteriosclerosis*, 1988; 8: 574.
- Albers JJ, Adolphson JL, Hazzard WR—Radioimmunoassay of human plasma Lp(a) lipoprotein. *J Lipid Res*, 1977; 18: 331-8.
- Utermann G, Kraft HG, Menzel HJ et al—Genetics of the quantitative Lp(a) lipoprotein trait: relation of Lp(a) glycoprotein phenotypes to Lp(a) lipoprotein concentrations in plasma. *Hum Genet*, 1988; 78: 41-46.
- Utermann G, Menzel HJ, Kraft HG et al—Lp(a) glycoprotein phenotypes: inheritance and relation to Lp(a) lipoprotein concentrations in plasma. *J Clin Invest*, 1987; 80: 458-65.
- Kraft HG, Dieplinger H, Hoye E, Utermann G—Lp(a) phenotyping by immunoblotting with polyclonal and monoclonal antibodies. *Arteriosclerosis*, 1988; 8: 212-6.
- Guyton JR, Dahlen GH, Patsch W et al—Relationship of plasma lipoprotein Lp(a) levels to race and to apolipoprotein B—*Arteriosclerosis*, 1985; 5: 265-72.
- Parra HJ, Luyeye I, Bouramoué C et al—Black-white differences in serum Lp(a) lipoprotein levels. *Clin Chim Acta*, 1987; 167: 27-31.
- Krempler F, Kostner G, Bolzano K, Sandhofer F—Lipoprotein (a) is not a metabolic product of other lipoproteins containing apolipoprotein B. *Biochem Biophys Acta*, 1979; 575: 63-70.
- Krempler F, Kostner GM, Bolzano K—Turnover of lipoprotein (a) in man. *J Clin Invest*, 1980; 65: 1483-1490.
- Maartmann-Moe K, Berg K—Lp(a) lipoprotein enters cultured fibroblasts independently of the plasma membrane low density lipoprotein receptor. *Clin Genetics*, 1981; 20: 351-62.
- Floren CH, Albers JJ, Bierman EL—Uptake of Lp(a) lipoprotein by cultured fibroblasts. *Biochem Biophys Res Comm*, 1981; 102636-9.
- Krempler F, Kostner GM, Boscher F et al—Studies on the role of specific cell surface receptors in the removal of lipoprotein (a) in man. *J Clin Invest*, 1983; 71: 1431-41.
- Armstrong VW, Walli AK, Seidel D—Isolation, characterization, and uptake in human fibroblasts of an apo(a)-free lipoprotein obtained on reduction of lipoprotein (a). *J Lipid Res*, 1985; 26: 1314-23.
- Shui-Q Y, Keeling J, Stein O et al—Tissue distribution of 3H-cholesteryl linoleyl ether-labeled human Lp(a) in different rat organs. *Biochim Biophys Acta*, 1988; 963: 523-40.
- Krempler F, Kostner GM, Bolzano K—Turnover of lipoprotein (a) in man. *J Clin Invest*, 1980; 65: 1483-90.
- Armstrong VW, Schlee J, Thiery J et al—Effect of HELP-LDL apheresis on serum concentration of human lipoprotein (a): Kinetic analysis of the post-treatment return to baseline levels. *Eur J Clin Invest*, 1989; 19: 235-340.
- Maeda S, Abe A, Seishima M et al—Transient changes of serum lipoprotein (a) as an acute phase protein. *Atherosclerosis*, 1989; 78: 145-50.
- Barsot TP, Innerarity TL, Pitas RE et al—Fat freeing in humans induces lipoproteins of density less than 1.006 that are enriched in apolipoprotein (a) and that cause lipid accumulation in macrophages. *J Clin Invest*, 1985; 77: 622-30.
- Krempler F, Kostner GM, Roscher et al—The interaction of human apo B containing lipoproteins with mouse peritoneal macrophages: a comparison of Lp(a) with LDL. *J Lipid Res*, 1984; 25: 283-7.
- Kostner GM, Avogaro P, Cazzolato G et al—Lipoprotein Lp(a) and the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 1981; 38: 51-61.
- Koltringer P, Jurgens G—A dominant role of lipoprotein (a) in the investigation and evaluation of parameters indicating the development of cervical atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 1985; 58: 187-98.
- Mural A, Miyahara T, Fujimoto N et al—Lp(a) lipoprotein as a risk factor for coronary heart disease and cerebral infarction. *Atherosclerosis*, 1986; 59: 199-204.
- Rhoads GG, Dahlen G, Berg K et al—Lp(a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. *JAMA*, 1986; 258: 2540-4.
- Armstrong VW, Cremer P, Eberle E—The association between serum Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 1986; 62: 249-57.
- Houston R, Quiney J, Mount J, Watts GF, Lewis B—Lipoprotein (a)

- and coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Lancet*, 1988; 2: 405.
54. Dahlen G, Guyton JR, Artar M et al—*Circulation*, 1986; 74: 758-65.
 55. Hoefler G, Harnoncourt F, Paschke E et al—Lipoprotein (a), a risk factor for myocardial infarction. *Arteriosclerosis*, 1988; 8: 398-401.
 56. Parra HJ, Mezdour H, Cachera C et al—Lp(a) lipoprotein in patients with chronic renal failure treated by hemodialysis. *Clin Chem*, 1987; 33: 721-7.
 57. Hoff HF, Beck GJ, Sibinski CI et al—Serum Lp(a) level as a predictor of vein graft stenosis after coronary artery bypass surgery in patients. *Circulation*, 1988; 77: 1238-44.
 58. Vessby B, Kostner G, Lthell H, Thomis J—Diverging effects of cholestiramine on apolipoprotein B and lipoprotein Lp(a). *Atherosclerosis*, 1982; 44: 61-71.
 59. Thiery J, Amstrong VW, Schleaf J et al—Serum lipoprotein Lp(a) concentrations are not influenced by an HMGCoA reductase inhibitor. *Klin Wochenschr*, 1988; 66: 462-6.
 60. Maeda S, Okuno M, Abe A, Noma A—Lack of effect of probucol on serum lipoprotein (a) levels. *Atherosclerosis*, 1989; 79: 267-9.
 61. Gurakar A, Hoeg JM, Kostner G et al—Levels of lipoprotein Lp(a) decline with neomycin and niacin treatment. *Atherosclerosis*, 1985; 57: 293-301.
 62. Albers JJ, Taggart HM, Applebaum-Bowden D et al—Reduction of lecithin-cholesterol acyltransferase, apolipoprotein D and the Lp(a) lipoprotein with the anabolic steroid stanozolol. *Biochim Biophys Acta*, 1984; 795: 293.
 63. Masarei JRL, Rouse IL, Lynch WJ, Robertson K—Effects of a lacto-ovo vegetarian diet on serum concentrations of cholesterol, triglyceride, HDL-C, HDL-2 C, HDL3-C, apoprotein B and Lp(a). *Am J Clin Nutr*, 1984; 468-79.
 64. Marth E, Cazzolato G, Bon GB et al—Serum concentrations of Lp(a) lipoprotein parameters in heavy alcohol consumers. *Ann Nutr Metab*, 1982; 26: 56-62.
 65. Rath M, Niendorf A, Reblin T et al—Quantification of lipoprotein (a) in human arterial wall and its correlation to serum values — *Arteriosclerosis*, 1988; 8: 617a
 66. Niendorf A, Rath M, Wolf K et al—Morphological localization of Lp(a) and apo B in human arterial walls. 8th International Symposium on Atherosclerosis Abstract Book, CIC, Roma, 1988. p. 662.
 67. Scanu AM, Fless G—Lp(a): a lipoprotein particle with atherogenic and thrombogenic potentials. In: *Atherosclerosis VIII*, Crepaldi G, Gotto AM, Manzato E, Baggio G, Eds, Excerpta Medica, Amsterdam, 1989.
 68. Miles LA, Fless GM, Levin EG et al—A Potential basis for the thrombotic risks associated with lipoprotein (a)—*Nature*, 1989; 339: 301, 5.