

## 관상동맥질환의 위험인자로서 혈청 Lp(a)에 관한 연구 - 당뇨병과의 연관성에 관하여 -

이화여자대학교 의과대학 내과학교실

박 시 훈 · 신 길 자

### = Abstract =

#### Lipoprotein(a) as a Risk Factor for Coronary Heart Disease

- Whether Related with NIDDM or Not -

Si Hoon Park, M.D., Gil Ja Shin, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University,  
Seoul, Korea*

**Background :** It is now well established that hypercholesterolemia is an important cause of coronary heart disease, and clinical intervention studies have demonstrated the therapeutic value of correcting hypercholesterolemia. One of lipoprotein, lipoprotein(a) [Lp(a)] contains one(or two) molecule of apo(a) linked to apo B100 by a disulphied bridge, is associated with an increased risk of coronary heart disease. NIDDM patients have a two-to fourfold increased risk of coronary heart disease relative to nondiabetic subjects. This excess risk is explained only partially by increased levels of standard risk factors. This study was conducted to assess the relationship between serum Lp(a) levels and coronary heart disease. Furthermore, whether the Lp(a) level was related with NIDDM or not.

**Methods :** Total 83 subjects undergoing coronary angiography were evaluated on clinical risk factors and lipid profiles with Lp(a). Among them, 24 subjects had normal coronary artery, while the others revealed significant stenosis of coronary arteries more than 50%.

**Results :** The serum Lp(a) levels of the CHD group were significantly higher than control group( $37.4 \pm 31.8\text{mg/dl}$  vs  $22.6 \pm 12.9\text{mg/dl}$ ). Other lipids profile were not significantly different between two groups. Serum Lp(a) levels had no relations to fasting blood sugar level. Multivariate logistic regression analysis of lipid parameters revealed that cholesterol, LDL-cholesterol, and Lp(a) were best discriminator among risk factors for coronary heart disease. But in our study, the serum cholesterol and LDL-cholesterol levels were within normal range.

**Conclusion :** This study suggested that Lp(a) level was a significant independent risk factor for coronary heart disease whether there was fasting hyperglycemia or not.

**KEY WORDS :** Lipoprotein(a) · Coronary heart disease · NIDDM.

## 서 론

관상동맥질환의 위험인자로 고 cholesterol 혈증, 고혈압, 흡연 및 당뇨병 등은 이미 잘 알려져 있다<sup>1)</sup>. 혈청 cholesterol과 그의 주요 운반체인 LDL의 증가는 관상동맥질환의 주요 위험인자로 알려져 있으며, 혈청 HDL은 음성지표 내지 보호인자로 알려져있다<sup>2-6)</sup>. 이중 고지혈증은 cholesterol, TG, HDL cholesterol과 같은 지질뿐만 아니라, 각각의 지단백에 따른 관상동맥질환과의 연관성이 보고되고 있다<sup>7-10)</sup>. 1963년 Berg 등<sup>11)</sup>에 의해 LDL fraction의 antigenic determinant로서 발견된 lipoprotein(a)는 apolipoprotein B와 apolipoprotein(a)를 그 단백질조성의 일부로 갖는 지단백으로서 그 지방조성이 LDL과 유사하다. 1970년대 이후에 Lp(a)는 여러 연구들에 의해 관상동맥질환의 독립적인 위험인자로 알려졌고 1980년대에는 lipoprotein(a)의 apolipoprotein인 apo(a)가 plasminogen과 구조적인 상동체임이 밝혀져서 lipoprotein(a)가 atherosclerosis와 thrombosis사이의 고리역할을 할 가능성에 대해 연구가 진행중이지만, 아직 그 작용기전이 확실치 않은 상태로 보고되고있다<sup>12-14)</sup>. 당뇨병 환자들은 정상인에 비하여 약 2배에서 4배정도로 관상동맥질환의 위험도가 높다고 알려져 있는데, 이는 triglycerides의 증가나, HDL-cholesterol의 상대적인 감소 등, standard risk factor의 증가로 말미암은 것으로 설명되어져 왔다. Lp(a)와 당뇨병 사이의 연관성에 관하여 1992년 Haffner 등<sup>15)</sup>의 발표에 의하면 당뇨병의 이환기간과 lipoprotein(a) 농도 사이에는 연관성이 없는 것을 제시한 바 있다. 이에 저자들은 관상동맥질환 환자군을 대상으로 lipoprotein(a)와 그의 혈청 지질을 비교분석함으로써, 이들중 lipoprotein(a)가 관상동맥질환의 독립적인 위험인자임을 확인하고자 하였고, lipoprotein(a)가 당뇨병과 연관성이 없음을 확인하기위해, 당뇨병을 동반한 관상동맥질환 환자군과 당뇨병을 동반하지않은 관상동맥질환 환자군 사이에 있어서, 혈청 lipoprotein(a)수치를 비교하여 보았다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

1994년 3월부터 1995년 7월까지 이화여자대학교 부

속병원에서 관상동맥 조영술을 시행한 환자중, 혈청 지질에 영향을 줄 수있는 만성질환 즉 갑상선 기능이상, 만성 신부전, 간경변 등의 질환이나 최근에 지질대사에 영향을 미칠수있는 약물복용의 과거력이 있거나 급성심근경색증 등의 급성질환을 앓고 있던 환자를 제외한 83예를 대상으로 정하였다. 그 중 48예는 남자, 35예가 여자환자였으며, 관상동맥조영술상 혈관 내경의 협착이 50%이상으로 의미있게 존재한 군을 관상동맥질환군으로 정하였는데 모두 59예였고, 정상 관상동맥소견을 보였던 24예를 대조군으로 하였다.

### 2. 방 법

전체군을 대상으로 연령, 성별, 흡연력, 음주력, 고혈압의 유무, 주거형태 등의 임상적 특징과 lipoprotein(a)를 포함한 혈청지질을 측정하였는데, 혈청지질의 측정은 적어도 12시간 이상의 금식기간후 안정상태에서 정맥혈을 채취하여, 2시간 이내에 원심분리하여 섭씨 영하 20도 미만의 조건에서 냉동보관 하였다가 1개월 이내에 분석하였다.

Lipoprotein(a), apo-A, apo-B의 분석은 Immuno사의 one-step sandwich ELISA법을 적용한 Immunozyne Lp(a) kit를 사용하였고 cholesterol의 분석에는 cholesterol oxidase enzymatic colorimetry method를, triglycerides는 glycerol oxidase enzymatic method를, HDL-cholesterol은 dextran sulfate-MgCl<sub>2</sub> precipitation method를 사용하였으며, LDL-cholesterol은 Fredwald formula로써 계산하였다.

통계처리를 위해, student t-test, chi-square, ANOVA, multivariate logistic regression analysis를 적용하였다.

## 결 과

관상동맥질환자군과 정상 대조군 사이의 임상지표를 비교한 결과, 관상동맥질환자군은 59예였고, 정상 대조군은 24예였다. 관상동맥질환군의 평균연령이  $59.1 \pm 8.7$ 세로 대조군의 평균연령  $51.3 \pm 11.2$ 세에 비해 높게 나타난것 이외에 남자성비(59% : 54%), 흡연력( $15.4 \pm 19.6$  PYR :  $11.7 \pm 14.4$  PYR), 고혈압(44% : 33%), 음주력(52% : 46%) 및 도시형 주거형태(78% : 83%)

등은 통계학적으로 의미있는 차이가 없었다(Table 1). 관상동맥질환자군과 정상 대조군 사이의 생화학적인 지표를 비교해 보았을때, 혈중 Lp(a)는 관상동맥질환자군에서  $37.4 \pm 31.8\text{mg/dl}$ 로 대조군의  $22.6 \pm 12.9\text{mg/dl}$ 에 비해 의미있게 증가되어 있었지만 cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, apolipoprotein A1, apolipoprotein B48, glucose 및 apo-B/apo-A ratio는 양군에서 차이가 없었다(Table 2). 당뇨병을 동반하지않은 관상동맥질환자군과 당뇨병을 동반한 관상동맥질환자군 간에 있어서, 혈청 lipoprotein(a)의 차이를 알아보기 위하여 생화학적인 지표를 비교한 결과, 양군사이에 있어서 특히 Lp(a)의 차이는 볼 수 없었다(Table 3). 전체군을 대상으로 각 혈청

지질이 관상동맥질환에 미치는 기여도를 알아보기위해 multivariate logistic analysis를 시행해본 결과 혈청 cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol과 lipoprotein(a)가 가장 의미있는 상관인자였다(Table 4).

## 고 안

서구에서는 오래전부터 관상동맥질환의 3대 주요 위험인자로서 고혈압, 흡연과 함께 고콜레스테롤 혈증의 중요성이 강조되어온 반면 우리나라에서는 혈청 콜레스테롤 보다는 당뇨병이 보다 중요하게 간주되어 왔다. 그러나 최근 우리나라도 생활양식과 식생활의 변화로 혈청 콜레스테롤이 상승하고 있으며, 심혈관계질환의 발생을

**Table 1.** Comparison of clinical parameters between the CAD group and the control group

VARIABLES	CAD	CONTROL	p-value
SUBJECTS	59	24	
Age	$59.1 \pm 8.7$	$51.3 \pm 11.2$	0.001
Sex(M : F)	35 : 24	13 : 11	0.585
Smoking	$15.2 \pm 19.6$	$11.7 \pm 14.4$	0.376
Hypertension	26/59(44%)	8/24(33%)	0.367
Alcohol	31/59(52%)	11/24(46%)	0.856
Urban : Rural	46 : 13	20 : 4	0.583

**Table 2.** Comparison of lipid parameters between the CAD group and the control group

VARIABLES	CAD	CONTROL	p-value
Cholesterol(mg/dl)	$201.9 \pm 42.5$	$190.7 \pm 25.0$	0.141
Triglyceride(mg/dl)	$226.0 \pm 167.4$	$180.6 \pm 98.6$	0.130
HDL-chol(mg/dl)	$40.2 \pm 13.6$	$41.8 \pm 9.4$	0.538
LDL-chol(mg/dl)	$115.0 \pm 42.7$	$116.9 \pm 28.1$	0.808
Lp(a)(mg/dl)	$37.4 \pm 31.8$	$22.6 \pm 12.9$	0.003
Apo-A1(mg/dl)	$126.9 \pm 22.6$	$123.2 \pm 32.4$	0.608
Apo-B48(mg/dl)	$144.7 \pm 47.2$	$129.8 \pm 36.0$	0.125
Glucose(mg/dl)	$108.8 \pm 37.6$	$98.3 \pm 16.4$	0.081
Apo-B/Apo-A	$1.17 \pm 0.42$	$1.10 \pm 0.36$	0.563

**Table 3.** Comparison of lipid parameters between CAD with DM group and CAD without DM

VARIABLES	CAD $\bar{s}$ DM(n=44)	CAD $\bar{c}$ DM(n=15)	p-value
Cholesterol(mg/dl)	$203.5 \pm 34.9$	$197.2 \pm 23.1$	0.710
Triglyceride(mg/dl)	$215.5 \pm 148.7$	$256.8 \pm 216.4$	0.501
HDL-chol(mg/dl)	$38.9 \pm 10.2$	$44.0 \pm 20.1$	0.366
LDL-chol(mg/dl)	$121.9 \pm 37.0$	$94.4 \pm 52.3$	0.076
Lp(a)(mg/dl)	$40.6 \pm 33.2$	$28.2 \pm 26.3$	0.152
Apo-A1(mg/dl)	$127.6 \pm 22.9$	$125.0 \pm 22.4$	0.706
Apo-B48(mg/dl)	$147.8 \pm 44.7$	$135.6 \pm 54.4$	0.394
Apo-B/Apo-A	$1.20 \pm 0.44$	$1.06 \pm 0.34$	0.296

**Table 4.** Multivariate logistic regression analysis of lipid parameters

Effect	Chi-Square	Pr > Chi-Square
INTERCEPT	0.03	0.8632
CHOLESTEROL	4.15	0.0418
TRIGLYCERIDE	2.79	0.0949
HDL-CHOL	3.23	0.0719
LDL-CHOL	3.84	0.0500
LIPOPROTEIN(a)	3.44	0.0633
Apo-A1	0.23	0.6331
Apo-B48	0.51	0.4769
Apo-B/Apo-A	0.65	0.4190
GLUCOSE	0.96	0.3273

이 증가하는 추세로 혈청 지질에대한 관심이 날로 증대하고 있다<sup>16)</sup>.

1963년 Berg 등<sup>11)</sup>에 의해 LDL fraction의 antigenic determinant로써 발견된 lipoprotein(a)는 1974년 몇몇 독립된 연구에서 전기영동상 “sinking prebeta”로 확인 되었고<sup>17-19)</sup>, 1989년 Kawakami 등<sup>20)</sup>이 ELISA를 통한 capillary transferable blotting method로 이를 확인한 바 있다. 1970년대 이후의 연구에서 “sinking prebeta” 양성인 군의 혈청 Lp(a)는 20에서 30mg/dl 이상을 유지한다는 것과 이는 관상동맥질환의 위험성과 연관이 있다는 것을 확인하였다<sup>21,22)</sup>. Lp(a)를 구성하는 지단백인 apolipoprotein(a)는 plasminogen 유전인자와 가까운 제 6번 염색체의 장축에 있는 유전인자에 의해 표현되는데, 이 둘은 서로 상동체로서 존재하고, 생후 1년 이내에 완전히 표현된다<sup>23)</sup>. 이는 plasminogen kringle의 변형된 N-terminal로 구성되어져서 간장에서 apo B100과 결합된 Lp(a)를 합성하게 된다<sup>24)</sup>. 관상동맥질환과 연관된 혈청 지단백의 이상은 크게 4가지 부류로 나누어 지는데, 첫째는 LDL의 상승이고, 둘째는 HDL의 감소, 세째는 chylomicron과 IDL의 상승이며, 마지막으로 비정상적인 지단백, 즉 Lp(a)의 상승을 들 수 있다<sup>25)</sup>. Apo(a)는 plasminogen과 aminoacid sequence가 유사하나 plasminogen 고유의 기능은 가지고 있지 않으며<sup>12)</sup>, 이런 구조적 특징으로 인해 혈전용해제의 방해작용을 한다. 이와같은 사실은 1993년 Moliterno 등<sup>26)</sup>의 연구에서도 확인된 바 있다. 즉, Lp(a)는 plasminogen과 같이 fibrin에 결합능력이 있어 tPA, plasminogen이 fibrin에 결합하는 것을 경쟁적으로 억제하며<sup>13,27)</sup>, 이 외에도 세포 표면의 수용체에서

plasminogen과 경쟁하거나<sup>28)</sup> plasmin의 생성을 억제하여<sup>29)</sup> 혈전용해제에 영향을 미친다고 한다. 그리고 Lp(a)자체 혹은 그 유도체가 혈관 평활근의 증식을 촉진시키거나, 직접 세포와 구성물질의 합성을 증가시킴으로써 죽상경화를 유발한다고 알려져 있다.

고혈압 환자에서 정상혈압인 사람들에서보다 흔하게 발생하는 지질대사 이상의 기전은 아직 확실하지 않으나 인슐린저항성이 관계한다고 추정된다<sup>16,30)</sup>. 고혈압 환자들에서는 말초조직의 인슐린저항성으로 인하여 대상적으로 혈장 인슐린 농도가 증가하고 간에서의 VLDL-중성지방 분비가 증가하여 고중성지방혈증이 야기된다<sup>31)</sup>. 고인슐린혈증은 혈장 카테콜아민 농도를 높이고<sup>32)</sup>, 신세뇨관에서 염분과 수분 재흡수를 증가시켜 고혈압을 악화시키며 지질대사의 변화로 과상동맥질환의 발병 위험률을 증가시킨다<sup>33)</sup>. 그러므로 고혈압 환자의 약물치료 시작전에 환자의 당, 지질대사를 신중하게 평가하여 치료약을 선정하고 일단 치료가 시작된 후에는 지질대사 이상이 나타나는지 관찰할 필요가 있다<sup>34)</sup>. 1992년 Haffner 등<sup>15)</sup>이 비인슐린 의존형 당뇨병환자 260명을 대상으로 시행한 연구에서, 당뇨병의 이행기간이나 공복시 혈당수치와 혈청 Lp(a)수치와는 서로 관련이 없는 것을 확인하였다.

협심증 환자군을 대상으로 시행한 본 연구에서, 당뇨병을 동반한 관상동맥질환군과 당뇨병을 동반하지않은 관상동맥질환자군 그리고 정상대조군과의 임상지표및 혈청 지질의 비교를 통해, 관상동맥질환의 위험인자로서 cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol과 Lp(a)가 의미가 있었음을 알 수 있었지만, 본 연구결과에 있어서 전체 대상군의 혈청 cholesterol, HDL-cholesterol, 및 LDL-cholesterol수치는 정상 범주내에 있었던 바, lipoprotein(a)가 독립적인 위험인자임을 알 수 있었고, 당뇨병의 동반 유무에 따른 혈청 지질의 비교분석을 시행한 결과 혈청 lipoprotein(a)수치는 당뇨병의 존재유무와 상관없이 없음을 알 수 있었다. Lp(a)의 농도에 영향을 미치는 인자로 아직 확실히 밝혀진 것은 없다. 여러 역학적 조사결과 Lp(a)는 하루중 시간에 따른 변화가 없고, 성별, 당뇨, 고혈압의 유무, 흡연의 정도에 따라서도 변화가 없으며, 다른 지질및 지단백의 농도와도 연관성이 없다고 한다<sup>10)</sup>. Lp(a)의 농도가 높은 경우, 이를 낮출 수 있는 방법은 아직까지 확실하게 개발된 것이 없으며, 현재까지는 LDL-apheresis나

plasmapheresis가 가장 유효하다고 알려져있다. 여러 연구 결과 식이요법은 다른 지질 및 아포단백의 농도는 저하시킬 수 있으나 Lp(a)의 농도에는 영향을 미치지 않는다고 한다. 약물요법으로는 cholestyramine과 같은 bile sequestrants, HMG-CoA reductase inhibitor, niacin 등의 단독요법으로는 효과가 없고<sup>35,36)</sup>, niacin과 neomycin, colestipol과 niacin 혹은 lovastatin 등의 병합요법으로 일부 낮아졌다는 보고가 있을 뿐이다<sup>37,38)</sup>. 이상을 통하여 관상동맥질환의 위험인자에 있어서, 본 연구에서는 당뇨병의 존재유무와 상관없이 lipoprotein(a)가 그 기여도가 가장 높다는 것을 확인하였는데, 보다 많은 수의 대조군과 당뇨병을 가진 관상동맥질환자를 대상으로 확대연구를 진행하여 Lp(a)의 혈중농도를 억제할 수 있는 약제에 대한 연구와 함께 당뇨병 환자에 있어서 apolipoprotein polymorphism의 전향적인 연구를 통한 유전적 소인의 규명이 필요하겠다.

## 요 약

### 연구배경 :

관상동맥질환의 위험인자로서의 lipoprotein(a) [Lp(a)]의 의의와 협심증 환자의 당뇨병이환 여부에 따른 Lp(a)의 연관성을 살펴보고자 하였다.

### 대상 및 연구방법 :

1994년 3월부터 1995년 7월까지 본원에서 관상동맥 조영술을 시행한 환자중에서 급성심근경색증이 있었던 경우를 제외한 83예로 정하였고, 이중 당뇨병이 동반되지 않은 관상동맥질환이 44예, 당뇨병을 동반한 관상동맥질환 환자가 15예였으며, 정상 대조군이 24예였던바, 이들을 대상으로 성별, 나이, 고혈압 유무, 흡연력 및 혈청 cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride, LDL-cholesterol, Lp(a), 공복시 혈당, apo A1, apo B48 등을 측정하였으며, Lp(a)는 EIA법을 적용하였다

### 결 과 :

1) 전체 관상동맥질환군( $37.4 \pm 31.8\text{mg/dl}$ )은 대조군( $22.6 \pm 12.9\text{mg/dl}$ )에 비해서 통계학적으로 Lp(a)가 유의하게 높았다( $p < 0.01$ ). 그 외 생화학적 인 지표는 통계적 유의성을 보이지않았다.

2) Lp(a)는 당뇨병을 동반하지않은 관상동맥질환군과 당뇨병을 동반한군 사이에 유의한 차이가 없었다( $p$

$> 0.05$ ).

3) 전체 관상동맥질환군과 대조군을 대상으로 회귀분석법을 시행한 결과, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, Lp(a)가 중요한 설명 변수로 나타났으나, HDL-cholesterol과 LDL-cholesterol은 그 평균수치가 정상범주내에 있었으므로, Lp(a)가 가장 중요한 설명변수임을 알 수 있었다.

### 결 론 :

1) 본 연구를 통해 LDL이 정상인 경우에도 Lp(a)가 상승한 환자에서 관상동맥질환이 많아 Lp(a)는 관상동맥질환 환자에서 독립적인 위험인자로 생각된다.

2) 관상동맥질환 환자들에있어서, 당뇨병의 이환여부와 Lp(a)는 연관성이 없었다.

## References

- 1) Levy RI : *Hyperlipoproteinemia and its management. J Cardiovas Med* 5 : 435, 1980
- 2) Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM : *Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease. Ann Intern Med* 74 : 1, 1971
- 3) Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR : *High-density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease : The Framingham Study. Am J Med* 62 : 707, 1977
- 4) Berg K, Borrenen : *Serum high-density lipoprotein and atherosclerotic heart disease. Lancet* 1 : 499, 1976
- 5) Miller GJ, Miller NE : *Plasma high-density lipoprotein concentration and the development of ischemic heart disease. Lancet* 1 : 16, 1975
- 6) 박정의 · 김우주 · 최인석 · 김대원 · 이갑노 · 김성수 · 유원상 · 최석구 · 이진주 · 서순규 · 이영 · 고영박 · 배종화 · 송정상 : 관상동맥질환자, 운동선수 및 정상 대조군에서 혈청지질 및 Apolipoproteins에 대한 연구. 대한내과학회잡지 40(5) : 603, 1991
- 7) Gunnar S, Asdis B, Helgi S, Uggi A, Gudmundur T and Nikulas S : *Predictive value of apolipoproteins in a prospective survey of coronary artery disease in men. Am J Cardiol* 69 : 1251, 1992
- 8) Peter OK, Josef C, Hazel HS, Paul SB, Carol AD and Thomas AP : *Comparison of plasma levels of apolipoprotein B and A-1, and other risk factors in*

- men and women with premature coronary artery disease. *Am J Cardiol* 69 : 1015, 1992
- 9) Jacques G, Judish RM, Jose MO, Jennifer LJ, Steven RS, Keaven MA, Peter WT, Deeb NS and Ernst JS : Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A-I and B and lipoprotein(a) abnormalities in men with premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 19 : 792, 1992
  - 10) 박현영 · 김한수 · 권혁문 · 장양수 · 조승연 · 김현승 : 관상동맥질환에서 Lp(a)의 임상적 의의. *순환기* 23(4) : 542, 1993
  - 11) Berg K : A new serum type system in man-the Lp system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 49 : 369, 1963
  - 12) Utermann G : The mysteries of lipoprotein(a). *Science* 246 : 904, 1980
  - 13) Simon DI, Fless GM, Scanu AM and Loscalzo J : Tissue type plasminogen activator binds and is inhibited by lipoprotein(a). *Circulation* 82(Suppl III) : III-599, 1990
  - 14) McLean JW, Tomlison JE, Kuang WJ : cDNA sequence of human apoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* 330 : 132, 1987
  - 15) Haffner SM, Morales PA, Stern MP and Gruber MK : Lp(a) concentrations in NIDDM. *Diabetes* 41 : 1267, 1992
  - 16) 이향주 · 민철홍 · 박승호 · 김상욱 · 강응택 · 류왕성 · 유언호 · 김현태 : 한국인에서의 혈청 지질의 변화. *대한내과학회잡지* 42(4) : 500, 1992
  - 17) Rider AK, Levy RI, Fredrickson DS : 'Sinking' prebeta lipoprotein and the Lp antigen. *Circulation* 42(Suppl III) : III-10, 1970
  - 18) Dahlen G, Ericson C, Furberg C, Lundkvist L, Svardsudd K : Studies on an extra prebeta lipoprotein fraction. *Acta Med Scand(Suppl)* : 5, 1972
  - 19) Albers JJ, Hazzard WR : Immunochemical quantification of human plasma Lp(a) lipoprotein. *Lipids* 9 : 15, 1974
  - 20) Kawakami K, Tsukada A, Okubo M, Tsukada T, Kobayashi T, Yamada N, Murase T : A rapid electrophoretic method for the detection of serum Lp(a) lipoprotein. *Clin Chim Acta* 185 : 147, 1989
  - 21) Kostner GM, Avogadro P, Cazzolato G : Lipoprotein Lp(a) and the risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 38 : 51, 1981
  - 22) Rhoads GG, Dahlen G, Berg K, Norton N, Dannenberg AL : Lp(a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. *JAMA* 256 : 2540, 1986
  - 23) O'Halloran M : Early expression of the apolipoprotein(a) gene : Relationship between infant's and their parent's serum apolipoprotein(a) levels. *Pediatrics* 89(3) : 401, 1992
  - 24) Scott J : Lipoprotein(a)-thrombotic and atherogenic. *Br Med J* 303 : 663, 1991
  - 25) Breslow JL : Genetics of lipoprotein disorders. *Circulation* 87(Suppl III) : III-16, 1993
  - 26) Moliterno DJ, Lange RA, Meidell RS, Willard JE, Leffert CC, Gerard RD, Boerwinkle E, Hobbs HH, Hillis LD : Relation of plasma lipoprotein(a) infarct artery patency in survivors of myocardial infarction. *Circulation* 88 : 935, 1993
  - 27) Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM and Scanu AM : Lipoprotein(a), fibrin binding and plasminogen activation. *Arteriosclerosis* 10 : 245, 1990
  - 28) Miles LA, Fless GM, Levin EG, Scanu AM and Plow EF : A potential basis for the thrombotic risk associated with lipoprotein(a). *Nature* 339 : 301, 1989
  - 29) Hajjar KA, Gavish D, Breslow JL and Nachmann RL : Lipoprotein(a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis. *Nature* 339 : 303, 1989
  - 30) Reaven GM : Insulin resistance, hyperinsulinemia and hypertriglyceridemia in the etiology and clinical course of hypertension. *Am J Med* 90(Suppl 2A) : 2A-7S, 1990
  - 31) Tobey TA, Greenfield M, Kraemer F, Reaven GM : Relationship between insulin resistance, insulin secretion, very low density lipoprotein kinetics and plasma triglycerides levels in normotriglyceridemic man. *Metabolism* 30 : 165, 1981
  - 32) Rowe JW, Young JB, Minaker KL, Steven AL, Pallotta J, Landsberg L : Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes* 30 : 219, 1981
  - 33) Baum M : Insulin stimulates volume absorption in the rabbit proximal convoluted tubule. *J Clin Invest* 79 : 1104, 1987
  - 34) Pelkonen R, Nikkila EA, Koskinen S, Penttinen K, Sarna S : Association of serum lipids and obesity with cardiovascular mortality. *Br Med J* 2 : 1185, 1977
  - 35) Vessby B, Kostner G, Lithell H and Thomas J : Diverging effects of cholestyramine on apolipoprotein

- B and lipoprotein(a). Atherosclerosis 44 : 61, 1982*
- 36) Fieseler HG, Armstrong VW, Wieland E, Thiery J, Schutz E, Walli AK and Seidel D : *Serum Lp(a) concentrations are unaffected by treatment with HMG-CoA reductase inhibitor Pravastatin. Clin-Chim-Acta 204 : 291, 1991*
- 37) Guraker A, Hoeg JM, Kostner G, Papadopoulos NM, and Brewer HB : *Levels of Lp(a) decline with neomycin and niacin treatment. Atherosclerosis 57 : 293, 1985*
- 38) Lin JT, Brown G, Adolphson JL and Albers JJ : *Lipoprotein(a) predicts coronary disease severity among hyperlipidemic men and responds to lipid lowering therapy. Atherosclerosis 8 : 576, 1988*