

Lipoproteína(a), variables antropométricas, parámetros lipídicos y trombogénicos en la infancia

Jesús Pablo Sáez de Lafuente^a, Yolanda Sáez^b, Marta Vacas^b, Manuel Lafita^b, Idoia Narváez^b, Mónica Santos^b, José Domingo Sagastagoitia^c, Enrique Molinero^c y José Antonio Iriarte^b

^aDepartamento de Enfermería. Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea. Bilbao. Vizcaya. España.

^bTrombosis y Hemostasia. Fundación para la Investigación y Docencia de las Enfermedades Cardiovasculares (FIDEC). Bilbao. Vizcaya. España.

^cServicio de Cardiología del Hospital de Basurto. Departamento de Medicina de la Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea. Bilbao. Vizcaya. España.

Introducción. La lipoproteína(a) (Lp [a]) es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. El objetivo de nuestro estudio ha sido determinar la distribución de la Lp(a) en niños y su relación con variables antropométricas, factores lipídicos y trombogénicos.

Material y métodos. Se determinaron las concentraciones séricas de Lp(a), colesterol total, triglicéridos, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), fibrinógeno, dímero-D e inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1); así como el peso y la talla, en 98 niños/as de 6-7 años, todos ellos supuestamente sanos.

Resultados. Las concentraciones de Lp(a) variaron de 0,17 a 120 mg/dl, con una mediana y rango intercuartílico de 5,56 mg/dl (2,37-13,46). El 9,1% de los niños presentó concentraciones de Lp(a) superiores a 30 mg/dl, y los más elevados se encontraron en el grupo de niños con antecedentes

familiares de enfermedad cardiovascular, sin llegar a ser la diferencia estadísticamente significativa.

Encontramos una correlación positiva y significativa entre los valores de Lp(a) y de cLDL, y negativa y significativa con el peso. No encontramos correlación entre los valores de Lp(a) y los factores trombogénicos.

Conclusiones. Teniendo en cuenta el efecto aditivo de los factores de riesgo cardiovascular y después de observar los datos obtenidos, pensamos que debería considerarse la determinación de Lp(a) en los niños que presenten valores elevados de cLDL o antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular.

Palabras clave:
lipoproteína(a). Lípidos. Variables antropométricas. Factores trombogénicos. Niños.

LIPOPROTEIN(A), ANTHROPOMETRIC MEASURES, LIPID AND THROMBOGENIC FACTORS IN CHILDREN

Introduction. Lipoprotein(a) is a risk factor for cardiovascular disease. The purpose of this study was to determine the distribution of Lp(a) levels in children and to evaluate its relationship with anthropometric measures, and lipid and thrombogenic factors.

Material and methods. Serum levels of Lp(a), total cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein (cHDL)-cholesterol, low-density

Este trabajo ha sido realizado gracias a la financiación de la Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea Ref. proyecto UPV 078.352-EA237/96.

Correspondencia: Dra. Y. Sáez Meabe.
FIDEC-Fundación para la Investigación y Docencia de las Enfermedades Cardiovasculares.
Gurtubay, s/n. 48013 Bilbao. Vizcaya. España.
Correo electrónico: nfpirezj@lg.ehu.es

Recibido el 28 de diciembre de 2005 y aceptado el 1 de marzo de 2006.

lipoprotein (cLDL)-cholesterol, fibrinogen, D-dimer and plasminogen activator inhibitor (PAI-1), as well as weight and height, were measured in 98 apparently healthy boys and girls aged 6-7 years old.

Results. Serum Lp(a) levels ranged from 0.17 to 120 mg/dl (median: 5.56 mg/dl; interquartile range: 2.37-13.46). Levels higher than 30 mg/dl were found in 9.1% of the children. Lp(a) concentrations were higher in the group of children with a family history of cardiovascular disease, although this difference was not statistically significant.

A positive and significant correlation was found between Lp(a) levels cLDL and a negative and significant correlation was found with weight. No correlation was observed between Lp(a) levels and thrombogenic factors.

Conclusions. In view of the additive effect of cardiovascular risk factors and the data obtained in this study, we believe that Lp(a) determination should be considered in children with high LDL-c levels or a family history of cardiovascular disease.

Key words:

Lipoprotein (a). Lipids. Anthropometric measures. Thrombogenic factors. Children.

Numerosos estudios indican que el proceso de ateroesclerosis comienza en la infancia^{1,2}, progresó lentamente en la adolescencia y posteriormente conduce al desarrollo de enfermedades cardiovasculares. La importancia de los valores sanguíneos de colesterol total (CT) y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) ha llevado a la aceptación de la hipótesis lipídica en la génesis de la ateroesclerosis, aunque ésta no excluye la existencia de otros factores de riesgo endógenos y exógenos³.

En la actualidad, se han identificado una serie de factores que pueden iniciar o contribuir al desarrollo de la arteriosclerosis, entre los que cabe destacar la lipoproteína(a) (Lp [a]).

La Lp(a) es una variante de la LDL, en la que la apolipoproteína B100 va unida mediante un puente disulfuro a la apolipoproteína a (apo[a])^{4,5}, que presenta importantes similitudes estructurales con el plasminógeno. A partir de la presencia de LDL en la partícula de Lp(a) se ha propuesto que esta partícula podría promover la aterogénesis por mecanismos similares a la LDL. Por otro lado, la similitud entre la apo (a) y el plasminógeno sugiere que la apo (a), y por extensión la Lp(a), podría interfe-

rir con la función normal del plasminógeno, e inhibir la fibrinólisis. Estas propiedades de la Lp(a) indican que puede contribuir al desarrollo de la enfermedad aterotrombótica por dos mecanismos, el proaterogénico y el protrombótico/antifibrinolítico^{6,7}.

Diversos estudios han demostrado que valores elevados de Lp(a) se asocian con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y presentan un factor de riesgo independiente para esta enfermedad⁸⁻¹¹. Las concentraciones de Lp(a) están determinadas genéticamente, y la edad (los niños más jóvenes tienden a tener valores más bajos), el sexo, la maduración sexual o los factores dietéticos influyen ligeramente.

Por otro lado, se ha establecido que la obesidad es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. El índice de masa corporal (IMC) y otras medidas antropométricas están correlacionadas de forma significativa con el metabolismo de los lípidos y lipoproteínas en niños y adultos¹². Sin embargo hay muy pocos estudios que relacionen el IMC u otras medidas antropométricas con los valores séricos de Lp(a).

El objetivo de nuestro estudio ha sido determinar los valores séricos de Lp(a) y su relación con variables antropométricas, factores lipídicos y trombogénicos, en la infancia.

Material y métodos

Se ha estudiado a 98 niños/as (44 niñas y 54 niños) de 6 y 7 años, procedentes de un estudio epidemiológico sobre prevalencia de hipercolesterolemia en Vizcaya, todos ellos supuestamente sanos. En todos los casos se solicitó la autorización de los padres para incluir a los niños en el estudio.

A todos los participantes se les realizó un cuestionario sobre antecedentes de enfermedad cardiovascular en padres y abuelos. Para la determinación de peso y talla, las medidas se realizaron en los niños vestidos con ropa ligera y sin zapatos. A partir de estas medidas se calculó el IMC (peso en kg/talla en m²).

A cada uno de ellos se le realizó una extracción sanguínea tras 12 h de ayuno, se centrifugaron las muestras de sangre y se obtuvieron subfracciones de suero y plasma en las cuales se determinaron los siguientes parámetros: colesterol total (CT), triglicéridos, cHDL, cLDL, Lp(a), dímero-D, fibrinógeno y el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1). La Lp(a) se determinó por ELISA (TintElize® Lp[a]. Biopool), el intervalo de medición fue de 0-60 mg/dl y el coeficiente de variación (CV) interserie de 7,7% ($x = 10$ mg/dl) y 2,7% ($x = 40$ mg/dl). Para la determinación de los valores de dímero-D se utilizó un test inmunoenzimático tipo sandwich D-Dimer New (Biomerieux) por la técnica ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay), con un intervalo de medición de 45-10.000 ng/ml, el CV interserie fue de 5,7% ($x = 264$ ng/ml) y 7,1% ($x = 7.283$ ng/ml). El fibrinógeno fue medido por coagulometría (Instrumental Laboratorios, IL) de acuerdo con el método de Clauss, el intervalo de medición fue de 70-700 mg/dl, el CV interserie fue de

1,31% ($x = 334$ mg/dl) y de 2,83% ($x = 96$ mg/dl). Para la determinación del PAI-1 activo en plasma se utilizó un método de bioimmunoanálisis cuantitativo (Biopool International), el intervalo de medición fue de 2-50 U/ml y el CV interserie de 16,9% ($x = 2$ U/ml) y 3,6% ($x = 36$ U/ml). El CT, los triglicéridos y la cHDL se determinaron por métodos enzimáticos de rutina (Roche Diagnóstica). El cLDL se calculó por la fórmula de Friedewald.

Análisis estadístico

Las variables paramétricas se expresaron en medias y desviaciones estándar, las no paramétricas en medianas geométricas o medianas y rangos intercuartílicos (primer cuartil-tercer cuartil) debido a que la distribución de los valores presentaba una asimetría importante.

Para valorar las diferencias en los valores de factores lipídicos y trombogénicos por cuartiles de Lp(a), utilizamos el análisis de la varianza (ANOVA) para las variables paramétricas y el test de Kruskal-Wallis para las variables no paramétricas.

Para valorar la asociación entre los valores de Lp(a) y los diferentes parámetros estudiados utilizamos el coeficiente de correlación de Spearman.

En todos los casos se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS v 11.5.

Resultados

Del total de niños estudiados 54 (55,10%) eran niños y 44 (44,89%) niñas. En la figura 1 se muestra la distribución de valores de Lp(a) y log Lp(a) de los 98 niños incluidos en el estudio. El valor mí-

nimo encontrado fue de 0,17 mg/dl y el máximo de 120 mg/dl, la mediana fue de 5,56 mg/dl (rango intercuartílico de 2,37-13,46). El 62,24% de la muestra (61 niños) presentó valores de Lp(a) inferiores a 10 mg/dl, el 28,57% (28 niños) valores entre 10-30 mg/dl y el 9,19% (9 niños) concentraciones superiores a 30 mg/dl.

La tabla 1 recoge los valores de las variables paramétricas, del perfil lipídico (CT, cHDL, cLDL, triglicéridos) y trombogénico (fibrinógeno, dímero-D y PAI-1) en el total de la muestra estudiada; en todos ellos se incluye el intervalo de confianza para una $p < 0,05$.

Del total de los niños estudiados, 32 (33,67%) tenían antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular en padres o abuelos. Los valores de Lp(a) fueron más elevados en este grupo 8,83 mg/dl (3,63-21,94) respecto al que no tenía antecedentes 5,22 mg/dl (2,17-13,37); esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Valores de los parámetros estudiados por cuartiles de lipoproteína(a)

En la tabla 2, se muestra la distribución de todos los parámetros estudiados por cuartiles de Lp(a). A medida que aumentan las concentraciones de Lp(a) aumentan las de cLDL y disminuye el peso sin llegar a alcanzar significación estadística. La

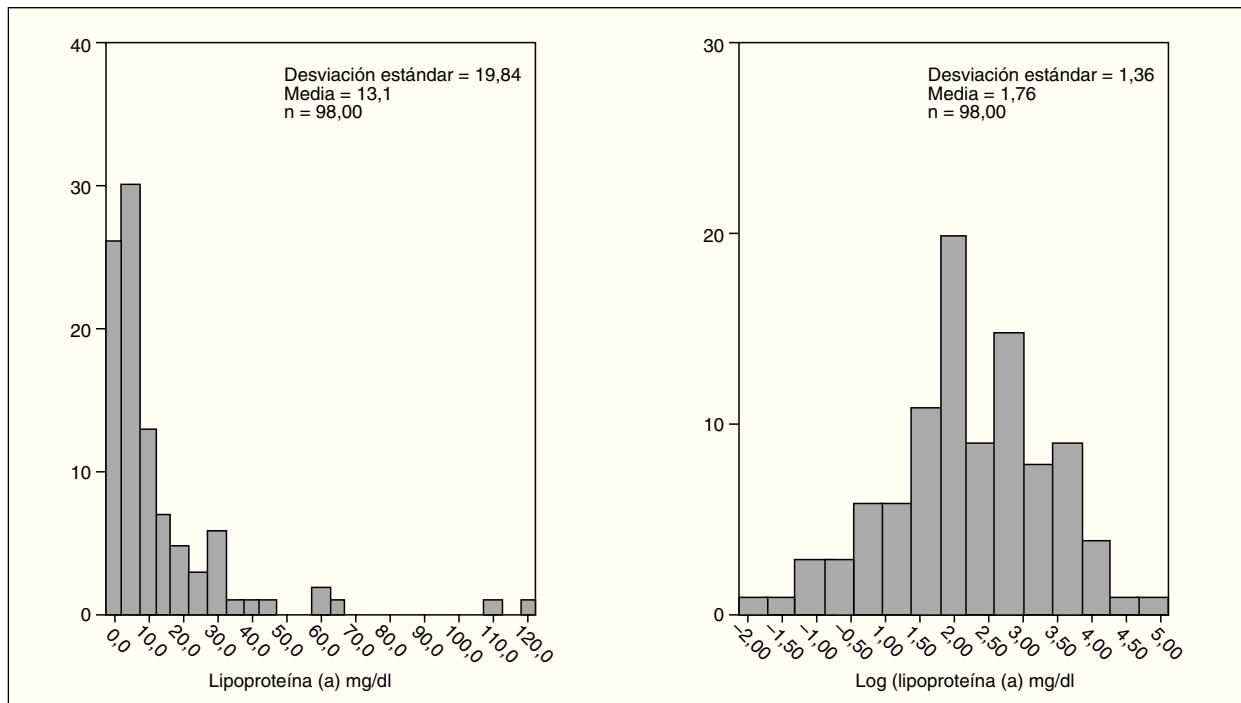


Figura 1. Distribución de los valores de lipoproteína(a) y valores en logaritmos en la muestra global.

Tabla 1. Valores de las variables antropométricas, perfil lipídico y trombogénico en el total de los niños estudiados

| | Media | DE | IC |
|---------------------------|--------|-------|---------------|
| Variables antropométricas | | | |
| Peso (kg) | 28,33 | 5,13 | 27,24-29,42 |
| Talla (m) | 1,27 | 0,07 | 1,25-1,28 |
| IMC (kg/m ²) | 17,55 | 2,34 | 17,04-18,06 |
| Perfil lipídico (mg/dl) | | | |
| Colesterol total | 192,50 | 25,30 | 187,43-197,57 |
| Triglicéridos | 55,49 | 20,96 | 51,29-59,69 |
| cHDL | 72,55 | 15,54 | 69,44-75,67 |
| cLDL | 108,85 | 23,29 | 104,18-113,52 |
| Perfil trombogénico | | | |
| Fibrinógeno (mg/dl) | 270,74 | 48,77 | 260,80-280,67 |
| Log Dímero-D (ng/ml) | 5,54 | 0,50 | 5,43-5,64 |
| Log PAI 1 (U/ml) | 0,86 | 0,96 | 0,66-1,06 |

DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza para la media con $p < 0,05$; IMC: índice de masa corporal; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; PAI: inhibidor del activador del plasminógeno.

figura 2 muestra un diagrama de barras de error correspondiente a los datos de la tabla 2.

Correlación entre los valores de Lp(a), variables antropométricas y factores lipídicos y trombogénicos

Los niveles de Lp(a) se correlacionan de forma positiva y significativa con el cLDL (0,02) y de forma negativa y significativa con el peso (0,008), sin encontrar ningún tipo de correlación con los factores trombogénicos (tabla 3).

Discusión

Las concentraciones de Lp(a) en la población infantil estudiada varían desde 0,17 a 120 mg/dl, mostrando una distribución no gaussiana con tendencia a la acumulación hacia valores inferiores de la curva de distribución, similar a la descrita por otros autores^{13,14}.

En nuestro estudio los valores séricos de Lp(a) se correlacionaron positivamente con la cLDL y negativamente con el peso. Sorprendentemente ninguno de los factores trombogénicos se correlacionaba con los valores de Lp(a).

En diversos estudios realizados en población infantil y juvenil también se describe una correlación significativa entre los valores de Lp(a) y la cLDL¹³⁻¹⁵. Por otro lado, también se ha descrito un aumento en los valores de Lp(a) en pacientes con hipercolesterolemia. El hecho de que los valores elevados de Lp(a) se asocien con valores elevados de cLDL sugiere que el metabolismo de la LDL puede estar involucrado en la generación de Lp(a).

La obesidad es otro factor de riesgo cardiovascular significativamente asociado con los lípidos y el metabolismo lipoproteico. Las personas obesas suelen tener un metabolismo lipídico alterado y pueden desarrollar dislipemia más adelante. Aunque el IMC es un buen predictor de los valores lipídicos y lipoproteicos entre los adultos y los niños, hay pocos estudios de asociación entre el IMC u otras medidas antropométricas y los valores de Lp(a). En nuestro estudio, los niños con valores más altos de Lp(a) son los que tienen menor peso y

Tabla 2. Distribución de los diferentes parámetros estudiados (variables antropométricas, factores lipídicos y trombogénicos) según los cuartiles de lipoproteína(a)

| | Lp(a) mg/dl 0,17-2,37 | Lp(a) mg/dl 2,38-5,56 | Lp(a) mg/dl 5,57-13,45 | Lp(a) mg/dl 13,46-120 | p |
|---------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|----|
| Variables antropométricas | | | | | |
| Peso (kg) | 29,96 ± 6,35 | 28,96 ± 5,04 | 28,02 ± 3,87 | 26,50 ± 4,70 | NS |
| Talla (m) | 1,27 ± 0,086 | 1,28 ± 0,07 | 1,25 ± 0,06 | 1,27 ± 0,07 | NS |
| IMC (kg/m ²) | 18,45 ± 3,12 | 17,30 ± 2,20 | 18,11 ± 2,01 | 16,54 ± 1,52 | NS |
| Perfil lipídico (mg/dl) | | | | | |
| Colesterol | 186,58 ± 24,92 | 194,68 ± 29,15 | 192,08 ± 24,40 | 196,58 ± 22,59 | NS |
| Triglicéridos | 64,58 ± 33,62 | 52,96 ± 14,09 | 55,40 ± 16,02 | 49,13 ± 10,60 | NS |
| cHDL | 73,33 ± 13,82 | 74,60 ± 15,85 | 69,32 ± 13,97 | 73,00 ± 18,56 | NS |
| cLDL | 100,33 ± 25,76 | 109,49 ± 25,41 | 111,68 ± 19,08 | 113,76 ± 21,45 | NS |
| Perfil trombogénico | | | | | |
| Fibrinógeno (mg/dl) | 277,91 ± 56,98 | 270,74 ± 55,51 | 278,96 ± 43,67 | 270,74 ± 48,77 | NS |
| PAI-1 (UA/ml) | 2,49 (1,17-3,03) | 2,81 (1,77-3,65) | 2,16 (0,81-5,07) | 2,17 (1,32-5,83) | NS |
| Dímero-D (ng/ml) | 269 (218-336) | 217 (183,2-273,75) | 284 (215,5-390,5) | 189,50 (162-306,75) | NS |

Las variables paramétricas se expresan como media ± desviación estándar, los valores de p para diferencias entre grupos se determinaron por el análisis de la varianza (ANOVA). Las variables no paramétricas se expresan como medianas y rangos intercuartílicos; para determinar la p se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis.

NS: no significativo; IMC: índice de masa corporal; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

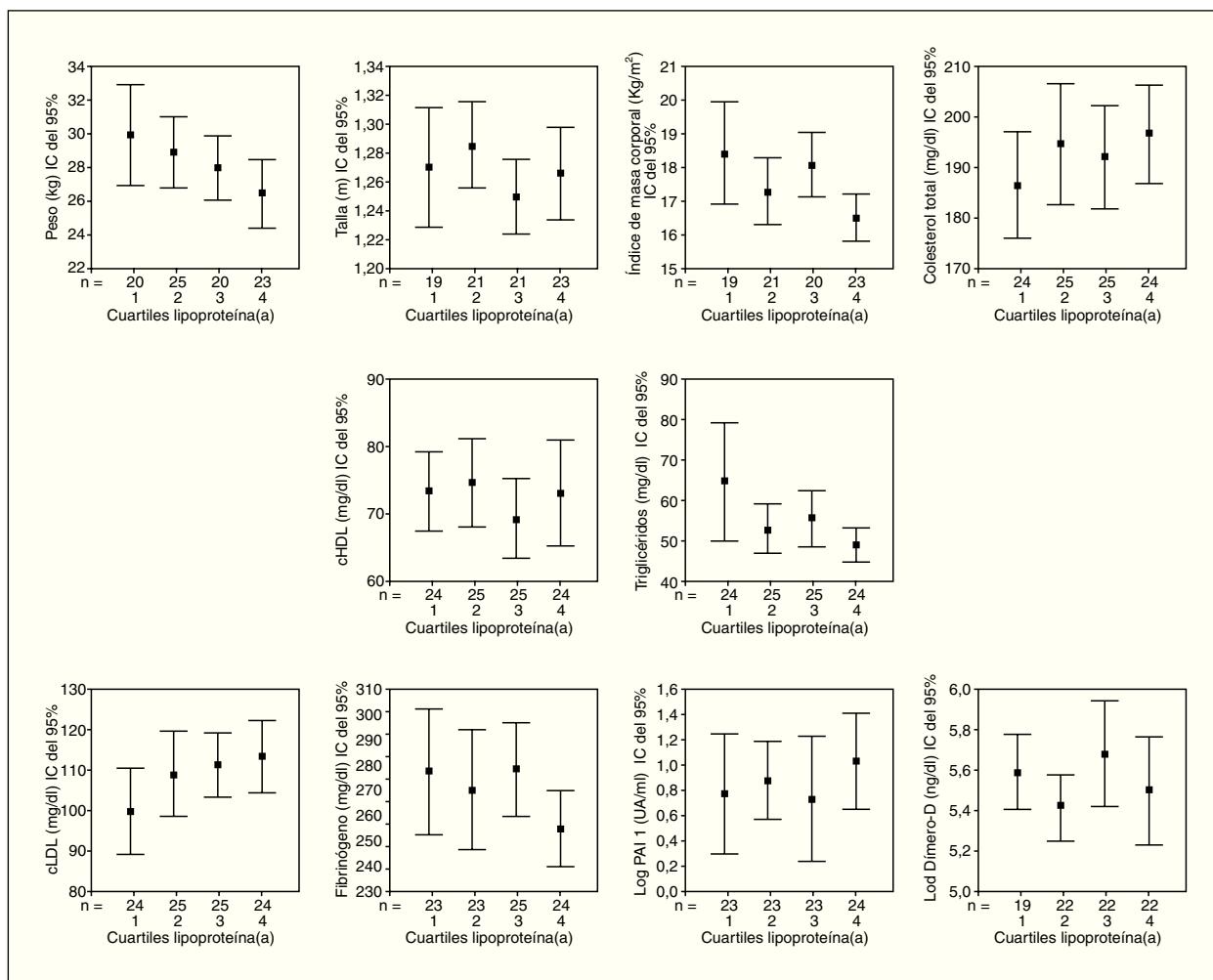


Figura 2. Barras de error. Valores medios e intervalos de confianza del 95% para los diferentes parámetros estudiados por cuartiles de lipoproteína(a).

menor IMC, y se encuentra una correlación inversa y significativa entre los valores de Lp(a) y el peso. Nain-Feng Chu et al¹⁴, en un estudio en población adolescente de 12-16 años, no encontraron ningún tipo de relación entre las variables antropométricas y los valores de Lp(a); sin embargo, Randall et al¹⁶ en un estudio en el que se interviene con dieta y ejercicio a 343 afroamericanos obesos, durante 3 meses, encontraron una reducción del peso y un aumento de los valores de Lp(a), sin encontrar una clara justificación a este hecho.

La similitud entre la apo (a) y el plasminógeno sugiere que la apo (a) y, por extensión, la Lp(a) podrían interferir con la función normal del plasminógeno en la fibrinólisis. En numerosos estudios *in vitro*^{17,18} se ha probado que la Lp(a) puede obstaculizar la fijación del plasminógeno a sustratos como

la fibrina, superficies celulares y matriz extracelular, y actúa como un inhibidor competitivo de los procesos de generación de plasmina, lisis del coágulo y fijación de plasminógeno a células endoteliales, monocitos y plaquetas, por lo que las concentraciones altas de esta lipoproteína predisponen a complicaciones trombóticas, fomentando, así, un estado protrombótico. *In vivo* la mayoría de los estudios¹⁹⁻²¹ no han conseguido demostrar esta relación. Imhof et al²², en un estudio de casos-control, concluyen que los valores elevados de Lp(a) son un factor de riesgo independiente de enfermedad coronaria, pero no encuentran ninguna relación entre esta lipoproteína y diversos marcadores de coagulación y fibrinólisis; sin embargo, Matsuda et al²³ estudian la influencia de la Lp(a) sobre la lesión esplenótica residual de las arterias coronarias tras un

Tabla 3. Coeficiente de correlación de Spearman entre los niveles de log Lp(a) y variables antropométricas, factores lipídicos y trombogénicos

| | r | p |
|---------------------------|--------|-------|
| Variables antropométricas | | |
| Peso (kg) | -0,257 | 0,016 |
| Talla (m) | -0,106 | NS |
| IMC (kg/m ²) | -0,179 | NS |
| Perfil lipídico (mg/dl) | | |
| Colesterol | 0,109 | NS |
| Triglicéridos | -0,164 | NS |
| cHDL | -0,078 | NS |
| cLDL | 0,209 | 0,039 |
| Apolipoproteína B100 | 0,173 | 0,044 |
| Apolipoproteína A1 | -0,114 | NS |
| Perfil trombogénico | | |
| Fibrinógeno (mg/dl) | -0,136 | NS |
| PAI 1 (UA/ml) | 0,027 | NS |
| Dímero-D (ng/ml) | -0,097 | NS |

NS: no significativo; IMC: índice de masa corporal; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; PAI: inhibidor del activador del plasminógeno.

infarto de miocardio en pacientes a los cuales no se les realizó tratamiento de reperfusión, y concluyen que valores elevados de Lp(a) inhiben la fibrinólisis. De acuerdo con los datos obtenidos en este trabajo, no encontramos ningún tipo de relación entre los valores de Lp(a) y los diferentes factores trombogénicos estudiados.

Algunos estudios evidencian aumentos en las concentraciones de Lp(a) en niños con presencia de factores de riesgo cardiovascular en la familia¹³. Wilcken et al²⁴ describen en una muestra de 1.030 niños de 8-12 años la existencia de relación entre los valores de Lp(a) y la presencia de episodios coronarios en los abuelos. Bailleul et al²⁵, en una muestra de 499 niños de 2-4 años, describen que los niños con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular presentan valores más elevados de Lp(a) que los que no tienen antecedentes, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, otros autores no han encontrado diferencias²⁶. En nuestro estudio, los niños con antecedentes de enfermedad cardiovascular en padres o abuelos presentaron concentraciones más altas de Lp(a), aunque sin significación estadística, igual que en el estudio de Bailleul et al²⁵.

En conclusión, nuestros resultados sugieren que solamente el cLDL y el peso están significativamente asociados con los niveles de Lp(a) en niños. Si tenemos en cuenta que la Lp(a) es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular y el efecto aditivo que suponen los factores de riesgo de esta enfermedad, consideramos que re-

sultaría interesante la determinación de este parámetro en los niños que presenten un perfil lipídico desfavorable, o antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular. Esto permitiría poder identificar, en individuos sanos, el riesgo individual frente a la enfermedad y se podría controlar y disminuir los factores de riesgo "modificables".

Bibliografía

1. Holman RL, McGill HC, Strong JP, Geer JC. The Natural History of Atherosclerosis. The Early Aortic Lesions as Seen in New Orleans in the Middle of the 20th Century. *Am J Pathol*. 1958; 34:209.
2. Stary HC. Evolution and progression of atherosclerosis lesions in coronary arteries of children and young adults. *Atherosclerosis*. 1998;1:19.
3. Grande Cován F. Prevención de la aterosclerosis. *An Esp Pediatr*. 1995;43:87-93.
4. Berg K. A new serum system in man: the Lp system. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1963;59:369-82.
5. Utermann G, Weber W. Protein composition of Lp(a) lipoprotein from human plasma. *FEBS Lett*. 1983;154:357-61.
6. Marcovina SM, Koschinsky ML. A critical evaluation of the role of Lp(a) in cardiovascular disease: Can Lp(a) be useful in risk assessment? *Semin Vasc Med*. 2002;2:335-44.
7. Boffa MB, Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) as a risk factor for atherosclerosis and thrombosis: mechanistic insights from animal models. *Clin Biochemistry*. 2004;37:333-43.
8. Seed M, Ayres K, Humphries S, Miller G. Lipoprotein(a) as a predictor of myocardial infarction in middle-aged men. *Am J Med*. 2001;110:22-7.
9. Kostner GM, Czinner A, Pfeiffer KH, Bihari-Varga M. Lipoprotein(a) concentrations as risk indicators for atherosclerosis. *Arch Dis Child*. 1991;66:1054-6.
10. Sandkamp M, Funke H, Schulte H, Kohler E, Assmann G. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for myocardial infarction of a young age. *Clin Chem*. 1993;39:477-80.
11. Cabale Vilarín B, Torres Cabrera MB, Heres Álvarez F, González Greek O. lipoproteína(a) como factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. *Rev Cubana Med*. 2004;43.
12. Garcés C, Gutiérrez Guisado J, Benavente M, Cano B, Viturro E, Ortega H, et al. Obesity in spanish schoolchildren: Relationship with lipid profile and insulin resistance. *Obes Res*. 2005;13:959-63.
13. González Requejo A, Sánchez-Bayle M, Ruiz Jarabe C, Asensio Antón J, Peláez MJ, Morales MT, et al. Lipoprotein(a) and cardiovascular risk factors in a cohort of 6 year old children. The Rivas-Vaciamadrid Study. *Eur J Pediatr*. 2003;162:572-5.
14. Nain-Feng Chu, Liza Makowski, Jin-Biou Chang, Dan-Jiang Wang, Saou-Hsing Liou, Shyh-Ming Shieh. Lipoprotein profiles, not anthropometric measures, correlate with serum lipoprotein(a) values in children: the Taipei children Heart study. *Eur J Epidemiol*. 2000;16:5-12.
15. Alsaeid M, Alsaeid K, Fatania HR, Sharma PN, Abd-Elsalam R. Serum lipoprotein (a) concentrations among Arab children: a hospital-based study in Kuwait. *Ann Trop Paediatr*. 1998;18: 243-8.
16. Randall OS, Feseha HB, Illo K, Xu S, Ketete M, Kwagyan J, et al. Response of lipoprotein (a) levels to therapeutic life-style change in obese African-Americans. *Atherosclerosis*. 2004;172:155-60.
17. Miles LA, Fkess GM, Levin EG, Scanu AM, Plow EF. A potential basis for the thrombotic risk associated with lipoprotein(a). *Nature*. 1989;339:301-3.
18. Hajer KA, Gavish D, Breslow JL, Nachman RL. Lipoprotein (a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis. *Nature*. 1989;339:303-5.
19. Von Hodenberg E, Pestel E, Kreuzer J, Freitag M, Bode C. Effects of lipoprotein(a) on thrombosis. *Chem Phys Lipids*. 1994;67: 68:381-5.

20. Mbewu AD, Durrington PN, Mackness MI, Hunt L, Turhie WH, Creamer JE. Serum Lp(a) lipoprotein concentration and outcome of thrombolytic treatment for myocardial infarction. *Br Heart J.* 1994;71:316-21.
21. Brugemann J, Van der Meer J, Hillege HL, van Boren AJ, van Doornmal JJ, de Graeff PA, et al. Lipoprotein(a) levels in patients with myocardial infarction treated with anistreplase: no prediction prediction efficacy but inverse correlation with plasminogen activation in nonpatency. *Int J Cardiol.* 1994;45:109-13.
22. Imhof A, Rothenbacher D, Khuseyinova N, Hoffmeister A, Maerz W, Nauck M, et al. Plasma lipoprotein Lp(a), markers of haemostasis and inflammation, and risk and severity of coronary heart disease. *J Cardiovasc Risk.* 2003;10:362-70.
23. Matsuda S, Arima M, Ohigawa T, Tanimoto K, Takagi A, Kanoh T, et al. Relation between serum lipoprotein (a) residual lesion stenosis of coronary artery after myocardial infarction without reperfusion therapy. *Jpn Heart J.* 2004;45:397-407.
24. Wilcken DE, Wang XL, Greenwood J, Lynch J. Lipoprotein(a) and apolipoproteins B and A-1 in children and coronary events in their grandparents. *J Pediatr.* 1993; 123:519-26.
25. Bailleul S, Couderc R, Rossignol C, Fermanian J, Boutouhent F, Farnier MA, et al. Lipoprotein(a) in childhood: relation with other atherosclerosis risk factors and family history of atherosclerosis. *Clin Chem.* 1995;41:241-5.
26. Okada T, Sato Y, Yamazaki T, Iwata F, Hara M, Kim H, et al. Lipoprotein(a) and apolipoprotein A-1 and B in schoolchildren whose grandparents had coronary and cerebrovascular events: a preliminary study of 12-13 year old Japanese children. *Acta Paediatr Jpn.* 1995;37:582-7.