

# Vloga lipoproteina (a) v patogenezi ishemične bolezni srca, degenerativne aortne stenoze in srčnega popuščanja

Role of lipoprotein (a) in pathogenesis of ischemic heart disease, degenerative aortic stenosis, and heart failure

Mark Zavrtanik,<sup>1</sup> Andreja Rehberger Likozar,<sup>2</sup> Miran Šebeštjen<sup>2,3,4</sup>

## Izvleček

Lipoprotein a [lipoprotein mali a, Lp (a)] je poznan in dobro raziskan dejavnik tveganja za aterosklerotične srčno-žilne bolezni. Lp (a) se s svojimi protrombogenimi in proaterogenimi lastnostmi pomembno vpleta v patogenezo ateroskleroze. Povišane koncentracije Lp (a) so se – neodvisno od ostalih dejavnikov tveganja – izkazale kot neodvisni napovedni dejavnik za miokardni infarkt oz. ishemično bolezen srca ter možgansko kap. Degenerativna aortna stenoza je najpogostejša bolezen zaklopk, povezana s podobnimi dejavniki tveganja kot ishemična bolezen srca. Povišane vrednosti Lp (a) igrajo pomembno vlogo tudi pri nastanku in napredovanju degenerativne aortne stenoze, saj Lp (a) sodeluje v procesu kalcificiranja zaklopke, ki je eden pomembnejših dejavnikov za razvoj bolezni. Patofiziološka vloga Lp (a) v nastanku degenerativne aortne stenoze pa se zrcali tudi v opazovalnih in genetskih raziskavah, v katerih so ugotovili, da so povišane vrednosti Lp (a) povezane z višjim tveganjem za stenozo aortne zaklopke. Nekoliko manj pa je jasna vloga hiperlipoproteinemije a pri razvoju srčnega popuščanja. Med polimorfizmi Lp (a) sta dva povezana z razvojem srčnega popuščanja (rs3798220 in rs10455872). Povečini je srčno popuščanje pri populaciji s povišanimi vrednostmi Lp (a) posledica miokardnega infarkta oz. ishemične bolezni srca ter degenerativne aortne stenoze. Kljub temu pa je polimorfizem rs3798220 povezan z višjo pojavnostjo srčnega popuščanja, ki ni posledica ishemične bolezni srca ali aortne stenoze. V preglednem članku predstavljamo patofiziološki in klinični pomen hiperlipoproteinemije a pri ishemični bolezni srca, degenerativni aortni stenozni ter srčnem popuščanju, vključno z razpravljanjem.

## Abstract

Lipoprotein (a) [Lp (a)] is a well-established risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease. Lp(a) shows unique proatherogenic and thrombogenic properties that are important in atherothrombosis, and its elevated concentrations have shown a causal relationship with an increased risk of myocardial infarction/ ischaemic heart diseases and stroke, independent of classical risk factors. Degenerative valvular aortic stenosis is the most prevalent valvular heart disease, and it shares common risk factors with ischaemic heart disease. Lp(a) has been shown to promote valve calcification and disease progression. A mechanistic link between Lp(a) and aortic stenosis was further confirmed in observational and genetic studies of patients with increased Lp(a) concentrations. On the other hand, the role of Lp(a) in the development of heart failure is less clear. Two polymorphisms of Lp(a), rs3798220 and rs10455872, have emerged as predictors of the development of heart failure. Lp(a)-related risk for heart failure is mostly associated with ischaemic heart disease and valvular aortic stenosis. However, the association of the rs3798220 polymorphism with heart failure can not be explained by either ischemic heart disease or valvu-

<sup>1</sup>Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

<sup>2</sup>Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

<sup>3</sup>Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

<sup>4</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

### Korespondenca/ Correspondence:

Miran Šebeštjen, e: [miran.sebestjen@kclj.si](mailto:miran.sebestjen@kclj.si)

### Ključne besede:

lipoprotein (a); ishemična bolezen srca; degenerativna aortna stenoza in srčno popuščanje

### Key words:

lipoprotein (a); ischaemic heart disease; degenerative aortic stenosis and heart failure

Prispelo: 2. 4. 2020

Sprejeto: 9. 6. 2020



lar aortic stenosis. The present review aims to summarize and discuss the current state of the literature on pathophysiological and clinical aspects of Lp(a), with a focus on ischaemic heart disease, degenerative aortic valve stenosis, and heart failure.

**Citirajte kot/Cite as:** Zavrtanik M, Rehberger Likozar A, Šebeštjen M. Vloga lipoproteina (a) v patogenezi ishemične bolezni srca, degenerativne aortne stenoze in srčnega popuščanja. *Zdrav Vestn.* 2021;90(5–6):307–21.

**DOI:** <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3057>



Avtorske pravice (c) 2021 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

## 1 Uvod

Srčno-žilne bolezni, predvsem ishemična bolezen srca (IBS), degenerativna aortna stenoza (DAS) in srčno popuščanje (SP), zavzemajo zelo velik delež obolenosti in umrljivosti v razvitem svetu (1-3). Eden najpomembnejših dejavnikov tveganja, pravzaprav vzročnik za IBS, so povečane vrednosti holesterola LDL (4,5). Povišane vrednosti LDL pa se prepoznavajo tudi kot eden osrednjih dejavnikov tveganja za razvoj DAS (6). Povezavo med povečano koncentracijo LDL in napredovanjem DAS je sprva pokazala manjša retrospektivna raziskava (7), ki je bila temelj za zasnovano kasnejših randomiziranih raziskav o vplivu zniževanja LDL na napredovanje DAS. Medtem ko je zniževanje LDL ključno za preprečevanje razvoja in napredovanja ateroskleroze in tako bistveno zmanjša incidenco IBS (8), pa temeljna hipolipemična terapija s statinom z dodatkom ezetimiba ali brez tega dodatka ni zavrla napredovanja DAS (9-11). V razvoju SP povečana koncentracija holesterola LDL nima tako prepričljivih dokazov na SP, razen če je SP posledica prvih dveh bolezni. Zniževanje holesterola LDL s statinom se pri bolnikih s SP ishemične etiologije ni izkazalo za učinkovito (12). Podoben rezultat je pokazala raziskava GISSI-HF (13), v katero so

vključili tako bolnike z ishemičnim kot tudi neishemičnim SP, ki so jih zdravili s polinenasičenimi maščobnimi kislinami n-3. Povzamemo lahko, da je povečana koncentracija holesterola LDL sicer povezana z nastankom DAS in SP predvsem v sklopu IBS, vendar pa njegovo zmanjševanje predvsem s statini ne zmanjša napredovanja ne DAS ne SP. Tako ne moremo z gotovostjo sklepati, da je povečana koncentracija holesterola LDL vzročno povezana z DAS in SP. Izmed ostalih lipidnih dejavnikov tveganja se je lipoprotein a (Lp (a)) prav tako izkazal kot pomemben dejavnik tveganja za IBS (14-16) in tudi za napredovanje DAS (3,17). V zadnjem času imamo tudi vse več podatkov, da je Lp (a), ne glede na IBS in DAS, neodvisni napovedni dejavnik tveganja za razvoj SP (18). Pri slednjem je zanimivo, da je poleg koncentracije Lp (a) pomemben tudi polimorfizem posameznega nukleotida (*angl.* single nucleotide polymorphism, SNP), ki določa povečano koncentracijo Lp (a). Izkazalo se je, da je ob enaki koncentraciji Lp (a) pomembno, kateri izmed SNP jo določa in s tem poveča tveganje za nastanek SP (18). Vzročnost povezave med Lp (a) in DAS ter SP še ni povsem pojasnjena, je pa to zelo jasno za IBS, saj je zmanjševanje koncentracije

Lp (a) vsaj delno odgovorno za zniževanje tako novih dogodkov v sklopu IBS kot tudi za zniževanje celokupne umrljivosti (19-21).

Namen prispevka je predstaviti najnovejše ugotovitve o patofiziološki vlogi Lp (a) pri nastanku IBS, DAS in SP. Najpomembnejše raziskave o vlogi Lp (a) pri teh boleznih so prikazane v Tabeli 1.

## 2 Lipoprotein (a)

Lipoprotein (a) so odkrili pred več kot 50 leti in ga desetletje pozneje prepoznali kot dejavnik tveganja za koronarno bolezen. Kljub temu je pomen pridobil šele v zadnjih desetih letih, ko so se pojavila zdravila, ki lahko učinkovito znižajo njegovo raven (22,23). Lp (a) je sestavljen iz delca, podobnega LDL, v katerem je apolipoprotein B (apoB) kovalentno vezan z eno samo disulfidno vezjo na apolipoprotein (a) (apo[a]), patognomonični sestavni del Lp (a), ki spominja na plazminogen (22,24) (Slika 1). Lp (a) prav zaradi svoje edinstvene zgradbe sodeluje v patofiziologiji srčno-žilnih bolezni z več med seboj nepovezanimi mehanizmi (25). Lp (a) ima tako vse aterogene lastnosti kot holesterol LDL, vključno z dovzetnostjo za oksidacijo, potem ko vstopi v žilno steno in nastane zelo imunogeni in vnetni oksidirani holesterol LDL (26). Vendar pa je Lp (a) v enaki koncentraciji kot LDL veliko bolj aterogen, saj vsebuje tudi apo (a). Apo (a) namreč deluje protrombogeno preko različnih mehanizmov, ki vključujejo vnetje zaradi vsebnosti oksidiranih fosfolipidov (OxPL), prisotnosti mest, ki vežejo lizin in omogočajo kopičenje v arterijski steni, pa tudi preko potencialnih antifibrinolitčnih učinkov z zaviranjem aktivacije plazminogena (27). Zavedati pa se moramo, da ima večina bolnikov,

ogroženih zaradi srčnožilnih bolezni, normalne vrednosti Lp (a), tako da je bolnikov s povečano koncentracija LDL bistveno več kot pa bolnikov s povečano koncentracijo Lp (a). Povečano koncentracijo Lp (a) nad 300 mg/L, kar že pomeni t.i. srčnožilno tveganje, ima od 20–30 % bolnikov (28,29).

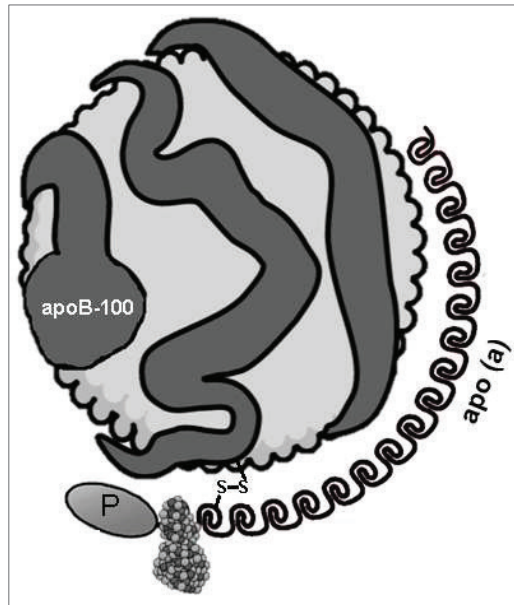
Zaradi zapletene molekularne strukture Lp (a) in različnih velikosti apo (a) je določanje koncentracije Lp (a) precej oteženo. Na voljo je več testov (30), na katere v različni meri vpliva velikost apo (a) (31). Druga težava je podajanje koncentracije Lp (a), ki se lahko izrazi kot molarna (nmol/L) ali masna koncentracija (mg/dL). Izkazalo se je, da je pretvorba med tema dvema koncentracijama odvisna tako od velikosti apo (a) kot tudi od koncentracije Lp (a) in še zdaleč ni natančna (31-33). Zadnje priporočilo britanskega kardiološkega združenja predlaga, da se koncentracije Lp (a) izrazijo v nmol/L (32), koncentracija Lp (a) pa izmeri z ustreznimi protitelesi, s katerimi se zmanjša vpliv velikosti apo (a). Ker koncentracija Lp (a) v masnih enotah obsega maso apo (a), apoB100, holesterola, holesterilnih estrov, fosfolipidov ter trigliceridov in zaradi heterogenosti v velikosti apo (a), torej standardizacija z uporabo ene same kalibracijske metode še vedno ni mogoča (32). Zaradi spremenljivega števila ponavljajočih se enot KIV-2 v Lp (a), ki delujejo kot več epitopov v imunoloških analizah, je pomembno, da imajo kalibratorji enako število apo (a) kot testni vzorci. V nasprotnem primeru bodo ravni Lp (a) v serumu pri tistih z večjim številom ponovitev KIV-2 precenjene, tiste z manjšim številom pa podcenjene. Čeprav nekateri komercialno dostopni testi uporabljajo kalibratorje, ki jim je mogoče slediti, pa to ne velja za teste, ki navajajo rezultate v mg/dL (32).

**Tabela 1:** Pregled najpomembnejših raziskav o povezanosti ishemične bolezni srca, degenerativne aortne stenoze in srčnega popuščanja s koncentracijo Lp(a) in polimorfizmi v genu *LPA*.

Bolezen	Raziskava	Preiskovanci (n)	Opazovano obdobje	Ugotovitve o vplivu koncentracije Lp(a)	Ugotovitve o vplivu polimorfizmov <i>LPA</i>	Ref.
Ishemična bolezen srca	Copenhagen City Heart Study (CCHS)	Preiskovanci brez klinično očitnih srčno-žilnih bolezni (n = 9330)	10 let	<b>Razmerje obetov za MI</b> 50 – 290 mg/L 1,1 (95 % CI 0,6 – 1,9)  300 – 840 mg/L 1,7 (95 % CI 1,6 – 3,1)  850 – 1190 mg/L 2,6 (95 % CI 1,2 – 5,9)  > 1200 mg/L 3,6 (95 % CI 1,7 – 7,7)	Ni proučevano	(41)
	PROCARDIS	Odkritje SNP: bolniki z ishemično boleznijo srca (n = 3145) in kontrole (n = 3352)  Potrditvena raziskava: bolniki z ishemično boleznijo srca (n = 4846) in kontrole (n = 4594)	Presečna raziskava	Koncentracija Lp(a) je bila povezana s rs10455872 in rs3798220, ki sta skupaj pojasnila 40 % variabilnosti v koncentraciji Lp(a).	rs10455872 razmerje obetov za koronarno bolezen 1,70 (95 % CI 1,49 – 1,95)  rs3798220 razmerje obetov za koronarno bolezen 1,92 (95 % CI 1,48 – 2,49)	(16)
Degenerativna aortna stenoza	Copenhagen City Heart Study (CCHS)	Preiskovanci brez klinično očitnih srčno-žilnih bolezni (n = 10803)	Do 20 let	<b>Razmerje obetov za DAS</b> 50 – 190 mg/L 1,2 (95 % CI 0,8 – 1,7)  200 – 640 mg/L 1,6 (95 % CI 1,1 – 2,4)  > 900 mg/L 2,9 (95 % CI 1,8 – 4,9)	rs10455872 razmerje obetov za DAS 1,6 (95 % CI 1,2 – 2,0)	(17)
	Copenhagen General Population Study (CGPS)	Preiskovanci brez klinično očitnih srčno-žilnih bolezni (n = 66877)			rs3798220 razmerje obetov za DAS 1,0 (95 % CI 0,5 – 1,8)	
	Cohorts for Heart and Aging Research in Genome Epidemiology (CHARGE)	Preiskovanci brez klinično očitnih srčno-žilnih bolezni iz raziskav MESA, FHS in AGES-RS (n = 6942)	Presečna raziskava	Statistično pomembna povezava med koncentracijo Lp(a) in rs10455872.	rs10455872 razmerje obetov za DAS 2,17 (95 % CI 1,66 – 2,83)	(3)

Bolezen	Raziskava	Preiskovanci (n)	Opazovano obdobje	Ugotovitve o vplivu koncentracije Lp(a)	Ugotovitve o vplivu polimorfizmov <i>LPA</i>	Ref.
Srčno popuščanje	Copenhagen City Heart Study (CCHS)	Preiskovanci brez klinično očitnih srčno-žilnih bolezni (n = 10855)	Do 21 let	<b>Razmerje obetov za SP uravnoteženo za DAS in MI</b> 80 – 190 mg/L 1,09 (95 % CI 0,97 – 1,34)  200 – 670 mg/L 1,14 (95 % CI 0,97 – 1,34)	Razmerje obetov za SP uravnoteženo za DAS in MI rs10455872 1,12 (95 % CI 1,01 – 1,23)  rs3798220 1,50 (95 % CI 1,23 – 1,82)	(18)
	Copenhagen General Population Study (CGPS)	Preiskovanci brez klinično očitnih srčno-žilnih bolezni (n = 87242)		680 – 1530 mg/L 1,43 (95 % CI 1,16 – 1,78)  > 1530 mg/L 1,80 (95 % CI 1,05 – 3,08)		
	Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC)	Preiskovanci brez klinično očitnih srčno-žilnih bolezni (n = 14154)	Povprečno 23,4 leta	<b>Razmerje obetov za SP</b> 25,4 – 55,9 mg/L 1,05 (95 % CI 0,92 – 1,20)  57,3 – 112,9 mg/L 1,09 (95 % CI 0,96 – 1,25)  114,3 – 229,6 mg/L 1,21 (95 % CI 1,06 – 1,38)  231,0 – 1082,3 mg/L 1,16 (95 % CI 1,02–1,34)  <b>Razmerje obetov za SP uravnoteženo za MI</b> 25,4 – 55,9 mg/L 1,02 (95 % CI 0,86 – 1,20)  57,3 – 112,9 mg/L 1,08 (95 % CI 0,92 – 1,27)  114,3 – 229,6 mg/L 1,12 (95 % CI 0,95 – 1,31)  231,0 – 1082,3 mg/L 1,07 (95 % CI 0,91–1,27)	Ni preučevano	(42)
	Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)	Preiskovanci brez klinično očitnih srčno-žilnih bolezni (n = 6809)	Povprečno 13 let	<b>Razmerje obetov za SP</b> Afroameričani 1,00 (95 % CI 0,80 – 1,26)  Belci 1,20 (95 % CI 1,036 – 1,40)  Američani kitajskega porekla 0,90 (95 % CI 0,57 – 1,44)  Latinoameričani 0,94 (95 % CI 0,77 – 1,13)	Ni preučevano	(44)

Legenda: CI – interval zaupanja, DAS – degenerativna aortna stenoza, MI – miokardni infarkt, SP – srčno popuščanje, Lp(a) – lipoprotein (a), Ref. – referenca.



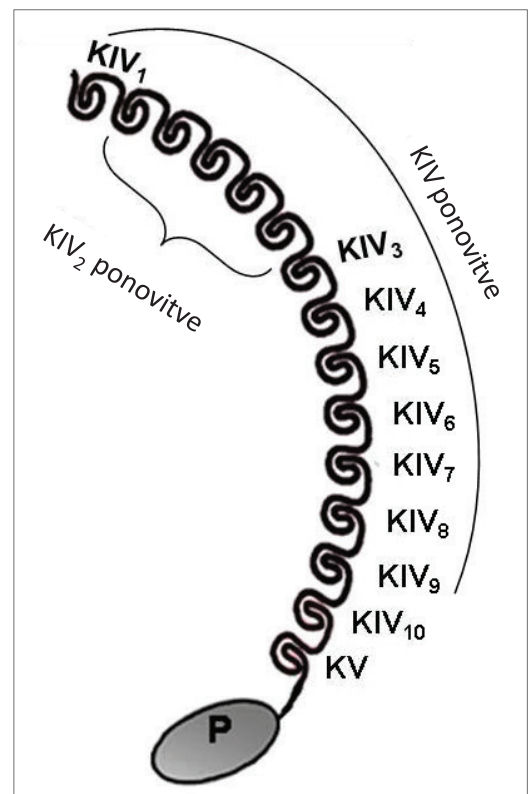
**Slika 1:** Struktura Lp (a).

Lipoprotein (a) (Lp (a)) je sestavljen iz delca, podobnega holesterolu LDL, apolipoproteina B (apo(B)) in apolipoproteina (a) (apo (a)).

Gen, ki kodira apo (a); *LPA*, je na dolgi ročici kromosoma 6 (6q2,6-2,7) (34). Večino variant v Lp (a) lahko pojasnimo z genetsko raznolikostjo v *LPA*. Doslej najbolj proučevana genetska varianta so bili polimorfizmi apo (a), ki določajo število ponovitev zvitega odseka kringle-IV tip-2 ( $KIV_2$ ). Ta pojasni od 30–70 % raznolikosti Lp (a) v populaciji (Slika 1 in 2). Nekaj ponovitev  $KIV_2$  je povezanih z manjšimi izooblikami in višjimi vrednostmi plazemske koncentracije Lp (a) (35). Zvišane vrednosti Lp (a) in majhne izooblike apo (a) so vzročno in neodvisno povezane s koronarno srčno boleznijo. Znotraj *LPA* sta število  $KIV_2$  kopij in tudi prisotnost polimorfizmov posameznega nukleotida (SNP), rs3798220 in rs10455872, povezana s povečano koncentracijo Lp (a) in koronarno srčno boleznijo (15,16,36).

Polimorfizem velikosti apo (a) je glavni napovedni dejavnik za koncentracijo Lp (a), saj prispeva v 40–70 %

k variabilnosti koncentracije Lp (a). Nikakor pa ni edini, saj k variabilnosti v koncentraciji prispevajo tudi druge genske spremembe v genu *LPA*. Poleg genetike na koncentracijo Lp (a) vpliva tudi sistemsko vnetje. Sistemski vnetni odziv se namreč vpleta v vse faze ateroskleroze. Gen, ki ga kodira apo (a), se odziva na vnetne dejavnike, kot je interleukin 6. Lp (a) pa tudi pospeši sproščanje pro-vnetnih citokinov. Predvideva se sinergija med vnetjem in izražanjem Lp (a), ki pa je odvisna od rase (37). Glede na vse povedano, je zaenkrat smiselno v raziskovalne namene vključiti določanje genetskih sprememb, ki so dokazano povezane



**Slika 2:** Molekulska struktura apolipoproteina (a).

Apolipoprotein (a) (apo (a)) vsebuje 10 podtipov zvitega odseka kringle ponovitev, in sicer eno kopijo  $KIV_1$ , več kopij  $KIV_2$  in eno kopijo vsake ponovitve od  $KIV_3$  do  $KIV_{10}$ , KV in neaktivno proteazi podobno P-domeno.

s koncentracijo Lp (a), predvsem zato, ker še ne poznamo vseh mehanizmov, ki določajo tako koncentracijo kot tudi vlogo Lp (a) v aterosklerotičnem procesu. Mogoče bodo izsledki teh raziskav pomagali k boljšemu izboru bolnikov, ki bodo imeli več koristi od zdravljenja z zdravili, ki znižujejo Lp (a), ter se na ta način približali personalizirani medicini. Koncentracija Lp (a), ki se med posamezniki razlikuje tudi do 1000-krat, je dedno pogojena in se razlikuje glede na etnično skupino (38-40). Povišane serumske koncentracije Lp (a) so pogoste, pri čemer ima približno 25 % populacije povišane vrednosti v aterogenem območju. Koncentracija plazemskega Lp (a) in velikosti izooblik so določene z genetsko raznolikostjo v genu, ki kodira apo (a). Koncentracija Lp (a) se zaradi odsotnosti primernega zdravljenja doslej ni določala rutinsko, ampak le pri ciljanih skupinah. Določali smo jo pri bolnikih z napredovalo aterosklerotično boleznijo kljub urejenim dejavnikom tveganja, vključno s koncentracijo holesterola LDL, pri bolnikih z družinsko hiperholesterolemijo, z družinsko obremenitvijo z IBS in povišano koncentracijo Lp (a) ter pri bolnikih s prezgodnjo IBS (30). Glede na nove smernice pa svetujemo določitev vrednosti Lp (a) vsaj enkrat v življenju, še zlasti smo še vedno pozorni na bolj ogrožene skupine, ki smo jim določali koncentracijo Lp (a) že pred uveljavitvijo novih smernic iz leta 2019 (30).

Razlike v koncentracijah Lp (a) med rasami so dobro proučene; tako imajo temnopolti od 2- do 3-krat večjo koncentracijo Lp (a) kot belci (40) in Latinoameričani (38). Vendar pa se od 2- do 3-krat povečane vrednosti Lp (a) pri temnopoltih ne zrcalijo v od 2- do 3-krat povečani pojavnosti IBS (39). Cao in sodelavci (38) so ugotovili, da je povezanost med koncentracijo Lp

(a) in kalcinacijo aortne zaklopke statistično pomembna pri belcih ter mejno statistično pomembna pri temnopoltih, te povezave pa niso ugotavljali pri Latinoameričanih in Američanih kitajskega porekla. Pri belcih je mejna vrednost koncentracije Lp (a), pri čemer je bila kalcinacija aortne zaklopke pogostejša, 300 mg/L, pri temnopoltih pa je bilo pri tej koncentraciji Lp (a) le mejno statistično pomembno več kalcinacij aortne zaklopke.

Več opazovalnih raziskav, vključno z metaanalizami in genetskimi raziskavami, kaže na povezavo med povišano koncentracijo Lp (a) in IBS, možgansko kapjo in stenozo aortne zaklopke (17,41,42). Nekoliko manj pa je raziskav, ki povezujejo povečano koncentracijo Lp (a) s povečano incidenco SP, ki ni povezana z IBS ali DAS (43-45).

### 3 Lipoprotein (a) in ishemična bolezen srca

Največ dokazov o vzročni povezanosti med serumsko koncentracijo Lp (a) je za IBS (14,15,21,42,46). Vzročno povezanost med znižanjem koncentracije Lp (a) in zmanjšanjem pojavnosti koronarnih dogodkov bi dokazali le z randomizirano dvojno slepo raziskavo z uporabo zdravila, ki bi delovalo izključno na znižanje koncentracije Lp (a). Do sedaj objavljene raziskave z inhibitorji PCSK9 pa so pokazale zmanjšanje pojavnosti akutnih koronarnih dogodkov. Toda ne moremo natančno ločiti, v kolikšnem deležu je to posledica zmanjšanja koncentracije holesterola LDL, v kolikšnem deležu pa je to posledica zmanjšanja koncentracije Lp (a) (21). Na drugi strani pa lahko mendelske randomizacijske raziskave, ki uporabljajo merljive spremembe v genih z znano funkcijo in katerih namen je določiti vzročni učinek

spremenljive izpostavljenosti bolezni v opazovalnih raziskavah, ponudijo dokaze o vzročni povezanosti iz porazdelitve alelov s tveganjem v populaciji, ki so neodvisne od dejavnikov okolja (47,48). Mendelske randomizacijske raziskave namreč temeljijo na kohortnem preučevanju poteka bolezni pri posameznikih, ki imajo določeni polimorfizem in jih primerjamo s posamezniki, ki ga nimajo – tako da naključno razporejanje alelov/polimorfizmov ob spočetju lahko razumemo kot naravno randomizacijo.

Poenostavljeno bi to povedali takole. Povezava med povečano koncentracijo Lp (a) in drugimi genetskimi dejavniki, ki vplivajo na povečanje koncentracije Lp (a) s povečanim tveganjem za srčni infarkt, bi lahko nakazovala vzročno povezanost. Največje tovrstne raziskave so opravili na Danskem, kjer so v prospektivnih raziskavah Copenhagen City Heart study (CCHS) in Copenhagen General Population Study (CGPS), ki sta vključevali več kot 12.000 bolnikov, proučevali povezavo med pojavnostjo IBS ter koncentracijo Lp (a) in genetskimi dejavniki, ki vplivajo na njegovo koncentracijo (49). V prvi raziskavi je prišlo do pojava IBS pri 1.142 bolnikih (vključno s 498 srčnimi infarkti) in pri 9.330 zdravih preiskovancih, ki so jih spremljali povprečno 10 let (42). Povečana koncentracija Lp (a) je bila zvezno povezana z večjo pojavnostjo IBS pri obeh spolih. Tako je bilo tveganje pri ženskah s koncentracijami Lp (a) od 50 do 290 mg/L (od 22 do 66 percentila) povečano za 10 %, pri koncentracijah od 300 do 840 mg/L (od 76 do 89 percentila) za 70 %, pri bolnicah s koncentracijo od 850 do 1190 mg/L (od 90 do 95 percentila) za 160 % in pri tistih s koncentracijo nad 1200 mg/L za 260 % v primerjavi s tistimi, katerih koncentracija Lp (a) je znašala manj kot 50 mg/L. Pri moških so bili ti deleži 50 %,

60 %, 160 % in 270 %. Spol, kajenje, prisotnost sladkorne bolezni, koncentracija skupnega, HDL- in LDL-holesterola, apoB, pri ženskah pa obdobje menopavze in uporaba nadomestne hormonske terapije, blago povečujejo to tveganje. Pri istih skupinah bolnikov so ugotovili, da je število ponovitev KIV<sub>2</sub> 6–99 in da pojasni 21–27 % vse variabilnosti v koncentraciji Lp (a) (15). Ugotovili so tudi, da je koncentracija Lp (a) obratno sorazmerna s številom ponovitev KIV<sub>2</sub> (15). Majhno število ponovitev KIV<sub>2</sub> je bilo pri tej populaciji povezano s povečano srčno-žilno umrljivostjo, ne pa tudi z nesrčno-žilno umrljivostjo (49). Polimorfizem rs10455872 v genu *LPA* je povezan z zvišano koncentracijo Lp (a) in številom ponovitev KIV<sub>2</sub> tako pri homozigotih kot tudi heterozigotih (49). Clarke s sodelavci (16) je preveril povezanost 48742 SNP-jev v 2100 kandidatnih genih pri več kot 8000 preiskovancih, tako bolnikih s koronarno boleznijo kot tudi pri kontrolnih preiskovancih. Odkrili so dva polimorfizma v genu za Lp (a), rs10455872 in rs3798220, ki skupaj pojasnita 36 % celotne variabilnosti v vrednostih Lp (a) in sta neodvisno povezana s povečanim tveganjem za koronarno bolezen (70 % oziroma 90 %).

V slovenski populaciji so povezanost med IBS in koncentracijo Lp (a) preučevali le malokrat (50). V kohorti 48 bolnikov z družinsko hiperholesterolemijo se je izkazalo, da so imeli tisti, ki so že preboleli srčni infarkt, mejno statistično pomembno višje koncentracije Lp (a), kar lahko pripišemo tudi majhnosti vzorca. Obenem pa je zanimivo, da so imeli ti bolniki statistično pomembno porušeno razmerje med koagulacijo in fibrinolizo, kar je verjetno eden od mehanizmov, prek katerega Lp (a) poveča verjetnost za nastanek akutnega koronarnega dogodka (51).



## 4 Lipoprotein (a) in aortna stenoza

Degenerativna aortna stenoza je najpogostejša bolezen srčnih zaklopk v razvitih državah (52). Stenozo aortne zaklopke so dolgo obravnavali le kot degenerativno bolezen, povezano s staranjem sistema žilnih zaklopk. Zdaj pa je nedvoumno dokazano, da je povezana z dejavniki tveganja za aterosklerozo, kot so kajenje, arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen in hiperlipidemije (53,54). Sicer je treba poudariti, da se lahko dejavniki tveganja za razvoj DAS razlikujejo od dejavnikov, ki vplivajo na napredovanje bolezni. V patofiziologiji DAS se namreč kaže, da je proces začetka bolezni različen od tistega, ki vodi v napredovanje (55).

Med lipidnimi dejavniki je v zadnjem času vse več dokazov, da je z DAS povezan tudi Lp (a). Največji raziskavi, ki sta preučevali povezanost koncentracije Lp (a) z DAS (17), sta bili narejeni na dveh populacijskih študijah CCHS (56) in CGPS (57). Preiskavi sta zajeli 77.680 preiskovancev, ki so jih spremljali 20 let. V tem času je bila pri 454 preiskovancih ugotovljena DAS. Ob enakih koncentracijah Lp (a) kot pri povezanosti z IBS, omenjeni prej, se tveganje za razvoj DAS povečalo za 20 %, 60 %, 100 % in 190 %. Koncentracija Lp (a) je znašala 110, 600 ali 1080 mg/L pri heterozigotih ali homozigotih nenosilcih za rs10455872. Pri polimorfizmu rs798220 pa so bile vrednosti 140, 950 in 1330 mg/L. Enako je koncentracija Lp (a) naraščala z zmanjšanjem števila ponovitev *LPA* KIV-2. Polimorfizem rs10455872 je pojasnil 28 %, polimorfizem rs798220 5 % in KIV-2 genotip 24 % variabilnosti v plazemski koncentraciji Lp (a). Skupaj so pojasnili 41 % variabilnosti v plazemski koncentraciji Lp (a).

Tudi v raziskavi, ki je zajela skoraj 7000 bolnikov (3), so potrdili, da sta polimorfizem rs10455872 v genu *LPA* in koncentracija Lp (a) povezana s kalcifikacijo aortne zaklopke, ugotovljeno z računalniško tomografijo ter s kliničnimi pojavi DAS. Tudi v podanalizi študije *ASTRONOMER*, ki je vključevala 269 bolnikov z blago ali zmerno DAS, se je pokazalo, da so povišane vrednosti Lp (a) neodvisno povezane s hitrejšim napredovanjem bolezni (58). Hitrejše napredovanje bolezni pri bolnikih z višjimi vrednostmi Lp (a) se je zrcalilo tudi v pogostejši potrebi po zamenjavi aortne zaklopke.

Mehanizem delovanja Lp (a) je verjetno zelo podoben njegovi vlogi v procesu ateroskleroze, tako da prehaja skozi endotel v stene arterij (15,16,59). Lp (a), ujet v endotelne celice, je podvržen oksidativni modifikaciji, tako oksidirani Lp (a) pa igra v patogenezi enako vlogo kot oksidirani holesterol LDL (25). Na ta način Lp (a) prispeva k nastanku penastih celic ter vnetju zaradi vsebnosti oksidiranih fosfolipidov. Vloga Lp (a) v aterosklerotičnem procesu je tako posledica njegovega proaterogenega delovanja – zaradi podobnosti s holesterolom LDL – kot tudi protrombogenega učinka, ki nastane kot posledica podobnosti s plazminogenom (60). Oksidirani delci LDL, ki tvorijo OxPL, se namreč vpletajo v procese vnetja sistema žilnih zaklopk ter kalcifikacije. Hipoteze o vlogi Lp (a) pri napredovanju aortne stenoze je potrdila nedavna študija, ki je s funkcijskim slikanjem s PET CT z 18F-NaF, ki je specifičen za oceno aktivnosti kalcifikacije pri bolnikih z višjo vrednostjo Lp (a), ugotavljala povišano metabolno aktivnost – torej povečano kalcifikacijo v področju zaklopke (61). Začetno povišana metabolna aktivnost pri bolnikih je nato korelirala tudi z ehokardiografsko

ugotovljenim napredovanjem znakov bolezni ter višjim bremenom kalcija, ocenjenim s CT.

## 5 Lipoprotein (a) in srčno popuščanje

Srčno popuščanje prizadene 1–2 % odraslega prebivalstva razvitih držav, pri starejših od 70 let pa je ta delež tudi do 10 % (2). Pri starajoči se populaciji je SP vse pogostejši vzrok obolevnosti in umrljivosti kljub napredku v klinični oskrbi (2). Pri približno polovici bolnikov je SP posledica IBS in z njo povezanih dejavnikov tveganja, preostala polovica pa so bolniki z različnimi kardiomiopatijami in okvarami zaklopke (62). V zadnjih nekaj letih se je izkazalo, da je Lp (a) tudi neodvisen napovedni dejavnik za razvoj SP, neodvisno od IBS ali DAS (18,43,45). Kamstrup in sodelavci (44) so prvi ugotovili povezavo med zvišanimi vrednostmi Lp (a) in povečanim tveganjem za SP. V raziskavi, v kateri so bolnike spremljali do 21 let (povprečno 7 let), so zajeli 98.097 danskih preiskovancev, med katerimi je pri 4.122 bolnikih prišlo do SP. Testirali so jih na prisotnost polimorfizma rs3798220 in rs10455872 v genu *LPA*. Ta polimorfizma sta namreč povezana z nastankom nizkega števila ponovitev KIV<sub>2</sub>. Preiskovanci genotipi s tveganjem za ta dva polimorfizma imajo zvišano vrednost Lp (a), za kar so dotedanje študije že dokazale, da je povezano s povečanim tveganjem za srčni infarkt in stenozo aortne zaklopke. V tej študiji pa so pokazali, da 10-krat zvišane vrednosti Lp (a) in genotipi *LPA* s tveganjem za ta dva polimorfizma predstavljajo za 1,18 (95 % CI: 1,04 to 1,34) povečano relativno tveganje za SP. Dodajajo tudi, da se kar 63 % (95 % CI: 45 % to 99 %) tega tveganja za SP izrazi s srčnim infarktom in DAS. Povečana koncentracija Lp (a)

se je v multivariantni analizi izkazala kot neodvisni napovedni dejavnik za razvoj SP. Tako je bilo tveganje povečano za 10 % pri bolnikih, ki so imeli koncentracijo Lp (a) od 80 do 190 mg/L; za 24 % pri tistih, ki so imeli koncentracijo Lp (a) od 200 do 670 mg/L; za 57 % pa pri tistih, ki so imeli koncentracijo Lp (a) od 680 do 1530 mg/L, in za 79 % pri koncentracijah Lp (a) nad 1530 mg/L - v primerjavi s preiskovanci, ki so imeli koncentracijo Lp (a) pod 80 mg/L (44). Seveda so v tej raziskavi prav tako kot v preostalih (15,17,44) pokazali, da je povečana koncentracija Lp (a) tudi napovedni dejavnik za srčni infarkt in DAS. Ob upoštevanju slednjega se je tveganje za razvoj SP pri teh polimorfizmih nekoliko zmanjšalo in je ob prej omenjenih koncentracijah Lp (a) znašalo 9 %, 14 %, 43 % in 80 %. V tej raziskavi so prej omenjena polimorfizma, rs3798220 in rs10455872 in število ponovitev KIV<sub>2</sub> pojasnili s 46 % variabilnosti koncentracije Lp (a). Obstajajo pa tudi razlike v napovedni vrednosti pojava SP glede na prisotnost polimorfizmov rs3798220 in rs10455872. Tveganje ob prisotnosti prvega polimorfizma je za 50 % večje, ob prisotnosti drugega pa, upošteva je koncentracijo Lp (a), le 12 % večje. Polimorfizem rs3798220, katerega pogostost je sicer v splošni populaciji le 3 %, je bil v tej študiji močno povezan s pojavom SP, ki ga ne moremo pojasniti s srčnim infarktom ali DAS. Ob prisotnosti rs10455872, ki se nahaja v 14 % splošne populacije, pa lahko skoraj vso SP pojasnimo s prebolelim srčnim infarktom ali DAS. Glede na rasne razlike v koncentraciji Lp (a) so te preučevali tudi glede na razvoj SP. Steffen in sodelavci so v raziskavi MESA (45) zajeli 6.809 preiskovancev v starosti 45–84 let brez očitne kardiovaskularne bolezni. Povprečno so jih spremljali 13 let. V tem

času je pri 308 bolnikih prišlo do SP. Le pri belcih se je povečana koncentracija Lp (a) izkazala kot neodvisni napovedni dejavnik za večje tveganja za razvoj SP. Tako so imeli belci s koncentracijo Lp (a) nad 300 mg/L povečano tveganje za pojavnost SP za 69 %, tisti nad 500 mg/L pa za 87 % v primerjavi s koncentracijo Lp (a) pod 300 mg/L. Te povezave niso mogli potrditi ne pri temnopoltih, ne Latinoameričanih, ne Američanih kitajskega porekla. V raziskavi ARIC (43) je bilo vključenih 14.154 bolnikov brez klinično vidne ateroskleroze. Bolnike so povprečno spremljali 23,4 leta. V tem času je bilo 2.605 bolnikov hospitaliziranih zaradi SP. Povečana koncentracija Lp (a), uravnotežena za starost, raso, spol, arterijski krvni tlak, kajenje, indeks telesne mase, srčno frekvenco in holesterol HDL, se je izkazala kot neodvisni napovedni dejavnik za SP, in sicer se je tveganje povečalo za 24 %. Če je bil v model dodan tudi preboleli srčni infarkt, ta povezanost ni bila več statistično pomembna. Rezultat niti ni presenetljiv, saj vemo, da je več kot polovica SP posledica IBS in nekaj tudi DAS. Zanimivo je tudi, da je tveganje za razvoj SP v skupini z najvišjimi koncentracijami Lp (a) skoraj enako kot v skupini z najnižjimi koncentracijami. Vendar pa je v prvi skupini veliko več bolnikov s prebolelim srčnim infarktom.

Mehanizem nastanka srčnega popuščanja pri bolnikih ob odsotnosti IBS ali DAS ni povsem pojasnjen. Najverjetnejši mehanizem je zmanjšana perfuzija na ravni mikrocirkulacije, saj je bilo dokazano, da je ta zmanjšana pri bolnikih z neishemičnim srčnim popuščanjem (63,64). Hkrati je bilo potrjeno, da lipoproteinska afereza pri bolnikih z IBS in povišanimi vrednostmi Lp (a) že po 24 urah izboljša perfuzijo (65). Vendar pa moramo upoštevati,

da ob lipoproteinski aferezi pride ob zmanjšanju koncentracije Lp (a) tudi do zmanjšanja koncentracije fibrinogena in plazemske viskoznosti, kar bi tudi lahko prispevalo k izboljšanju perfuzije. Kljub temu pa perfuzija ostane nespremenjena še naslednjih 72 ur, ob čemer se prej omenjeni parametri normalizirajo, razen koncentracije Lp (a), tako da lahko vsaj posredno sklepamo, da je to vzrok izboljšanja perfuzije. Raziskav, ki bi preučevale vpliv zdravil, ki znižujejo koncentracijo Lp (a), na miokardno perfuzijo, še ni.

## 6 Zaključek

Neugoden napovedni vpliv Lp (a) in njegova vloga pri srčno-žilnih boleznih sta znana že nekaj desetletij, vendar je Lp (a) šele z razvojem novih zdravil v zadnjih letih deležen vse večje pozornosti (23). Ali samo zniževanje Lp (a) zmanjša pojavnost akutnih srčno-žilnih dogodkov, še ni povsem jasno, se je pa v podanalizah dveh raziskav z zaviralci PCSK9 pri bolnikih po prebolelem takem dogodku izkazalo, da tako alirokumab kot tudi evolokumab zmanjšata pojavnost teh dogodkov, prav tako pa znižata tudi koncentracijo Lp (a) za približno 25–40 % (21,46). Vendar nam nobena od podanaliz ne more natančno odgovoriti, ali zniževanje Lp (a) samo po sebi vpliva na zmanjšanje števila srčno-žilnih dogodkov, saj nista bili tako načrtovani ter nista vključevali le bolnikov s povišano koncentracijo Lp (a). Potrebno pa je poudariti, da tako evolokumab kot arilokumab primarno znižata koncentracijo holesterola LDL (tudi do 60 %), tako da ne moremo vedeti, kolikšen delež zmanjšane umrljivosti je posledica zmanjšane koncentracije Lp (a). Zdravila, ki specifično znižujejo Lp (a) zaradi zavi-ranja RNA za apo (a), so se izkazala za

učinkovita pri zniževanju koncentracije Lp (a) (66). Obetajo veliko, vendar pa še nimamo na voljo raziskav, ki bi preučevale vpliv teh zdravil na zmanjšanje srčno-žilnih dogodkov. Tudi pri bolnikih z DAS se je Lp (a) izkazal kot neodvisni dejavnik tveganja. Mehanizem je verjetno podoben kot v procesu ateroskleroze (38). Zaenkrat sicer nimamo nikakršnih raziskav, ki bi preučevale vpliv zdravil, ki znižujejo Lp (a), na napredovanje DAS ali zmanjšanje potrebe po kirurških posegih. Aortna stenoza namreč prizade ne predvsem starejše bolnike s številnimi pridruženimi boleznimi in tveganji za kirurško zdravljenje, zato bi lahko farmakološki ukrepi – tudi zniževanje Lp (a) – pomenili pomemben preboj v zdravljenju. Vloga Lp (a) pri nastanku srčnega popuščanja je od vseh bolezni še najmanj raziskana. Kakšen je mehanizem delovanja Lp (a) v patogenezi SP, ni povsem jasno. Vemo pa, da več kot

tretjine primerov SP ne moremo povezati z IBS ali DAS, ki sta sicer najbolj pogosta vzroka SP. Izkazalo se je, da je le eden od dveh najpogostejših polimorfizmov (18), ki prispevata k pomembnemu zvišanju koncentracije Lp (a), povezan z večjo pojavnostjo SP. Ob vedno večjem prepoznavanju številnih vlog Lp (a) v patogenezi različnih kardiovaskularnih bolezni, prepoznavanju kliničnega pomena ter razvoju novih zdravil postaja Lp (a) tako vse bolj vznemirljivo in pomembno področje kardiovaskularne medicine.

## Zahvala

Avtorji se zahvaljujejo za primarni jezikovni pregled Nejcju Rožmanu Ivančiču in Christopherju Berrieju. Slike so bile pripravljene s programom MindtheGraph (<https://mindthegraph.com/>).

## Literatura

1. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77. DOI: [10.1093/eurheartj/ehx393](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393) PMID: 28886621
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200. DOI: [10.1093/eurheartj/ehw128](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128) PMID: 27206819
3. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV, Peloso GM, et al.; CHARGE Extracoronary Calcium Working Group. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2013;368(6):503-12. DOI: [10.1056/NEJMoa1109034](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109034) PMID: 23388002
4. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al.; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987-1003. DOI: [10.1016/S0195-668X\(03\)00114-3](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00114-3) PMID: 12788299
5. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020;41(24):2313-30. DOI: [10.1093/eurheartj/ehz962](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz962) PMID: 32052833
6. Smith JG, Luk K, Schulz CA, Engert JC, Do R, Hindy G, et al.; Cohorts for Heart and Aging Research in Genetic Epidemiology (CHARGE) Extracoronary Calcium Working Group. Association of low-density lipoprotein cholesterol-related genetic variants with aortic valve calcium and incident aortic stenosis. *JAMA*. 2014;312(17):1764-71. DOI: [10.1001/jama.2014.13959](https://doi.org/10.1001/jama.2014.13959) PMID: 25344734

7. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Goldman ME. Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons. *Am J Cardiol.* 2001;88(6):693-5. DOI: [10.1016/S0002-9149\(01\)01821-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(01)01821-5) PMID: 11564402
8. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670-81. DOI: [10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5) PMID: 21067804
9. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J; ASTRONOMER Investigators. Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation.* 2010;121(2):306-14. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.109.900027](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.900027) PMID: 20048204
10. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, et al.; Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression (SALTIRE) Investigators. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2005;352(23):2389-97. DOI: [10.1056/NEJMoa043876](https://doi.org/10.1056/NEJMoa043876) PMID: 15944423
11. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al.; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2008;359(13):1343-56. DOI: [10.1056/NEJMoa0804602](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804602) PMID: 18765433
12. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, et al.; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007;357(22):2248-61. DOI: [10.1056/NEJMoa0706201](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706201) PMID: 17984166
13. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al.; GISSI-HF Investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9645):1223-30. DOI: [10.1016/S0140-6736\(08\)61239-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61239-8) PMID: 18757090
14. Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and ischemic heart disease—a causal association? A review. *Atherosclerosis.* 2010;211(1):15-23. DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2009.12.036](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.12.036) PMID: 20106478
15. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA.* 2009;301(22):2331-9. DOI: [10.1001/jama.2009.801](https://doi.org/10.1001/jama.2009.801) PMID: 19509380
16. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, Goel A, Heath SC, et al.; PROCARDIS Consortium. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med.* 2009;361(26):2518-28. DOI: [10.1056/NEJMoa0902604](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902604) PMID: 20032323
17. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(5):470-7. DOI: [10.1016/j.jacc.2013.09.038](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.038) PMID: 24161338
18. Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) levels, LPA risk genotypes, and increased risk of heart failure in the general population. *JACC Heart Fail.* 2016;4(1):78-87. DOI: [10.1016/j.jchf.2015.08.006](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.08.006) PMID: 26656145
19. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-22. DOI: [10.1056/NEJMoa1615664](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664) PMID: 28304224
20. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2097-107. DOI: [10.1056/NEJMoa1801174](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174) PMID: 30403574
21. Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, Bhatt DL, Diaz R, Edelberg JM, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(2):133-44. DOI: [10.1016/j.jacc.2019.10.057](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.057) PMID: 31948641
22. Berg K. A new serum type system in man—the Ld system. *Vox Sang.* 1965;10(5):513-27. PMID: 4955857
23. Rehberger Likozar A, Zavrtnik M, Šebešljen M. Lipoprotein(a) in atherosclerosis: from pathophysiology to clinical relevance and treatment options. *Ann Med.* 2020;52(5):162-77. DOI: [10.1080/07853890.2020.1775287](https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1775287) PMID: 32453609
24. Utermann G. The mysteries of lipoprotein(a). *Science.* 1989;246(4932):904-10. DOI: [10.1126/science.2530631](https://doi.org/10.1126/science.2530631) PMID: 2530631
25. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(6):692-711. DOI: [10.1016/j.jacc.2016.11.042](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.042) PMID: 28183512
26. Steinberg D, Witztum JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(12):2311-6. DOI: [10.1161/ATVBAHA.108.179697](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179697) PMID: 21084697
27. Spence JD, Koschinsky M. Mechanisms of lipoprotein(a) pathogenicity: prothrombotic, proatherosclerotic, or both? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(7):1550-1. DOI: [10.1161/ATVBAHA.112.251306](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.251306) PMID: 22699275

28. Kostner GM, Avogaro P, Cazzolato G, Marth E, Bittolo-Bon G, Qunici GB. Lipoprotein Lp(a) and the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 1981;38(1-2):51-61. DOI: [10.1016/0021-9150\(81\)90103-9](https://doi.org/10.1016/0021-9150(81)90103-9) PMID: [7470205](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7470205/)
29. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010;31(23):2844-53. DOI: [10.1093/eurheartj/ehq386](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq386) PMID: [20965889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20965889/)
30. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan;41(29):111-8. DOI: [10.1093/eurheartj/ehz455](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455) PMID: [31504418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504418/)
31. Marcovina SM, Albers JJ. Lipoprotein (a) measurements for clinical application. *J Lipid Res*. 2016;57(4):526-37. DOI: [10.1194/jlr.R061648](https://doi.org/10.1194/jlr.R061648) PMID: [26637278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26637278/)
32. Cegla J, Neely RD, France M, Ferns G, Byrne CD, Halcox J, et al.; HEART UK Medical, Scientific and Research Committee. HEART UK consensus statement on Lipoprotein(a): A call to action. *Atherosclerosis*. 2019;291:62-70. DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.011](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.011) PMID: [31704552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31704552/)
33. Tsimikas S, Fazio S, Viney NJ, Xia S, Witztum JL, Marcovina SM. Relationship of lipoprotein(a) molar concentrations and mass according to lipoprotein(a) thresholds and apolipoprotein(a) isoform size. *J Clin Lipidol*. 2018;12(5):1313-23. DOI: [10.1016/j.jacl.2018.07.003](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.07.003) PMID: [30100157](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30100157/)
34. Lawn RM. How often has Lp(a) evolved? *Clin Genet*. 1996;49(4):167-74. DOI: [10.1111/j.1399-0004.1996.tb03281.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1996.tb03281.x) PMID: [8828980](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8828980/)
35. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. *J Intern Med*. 2013;273(1):6-30. DOI: [10.1111/j.1365-2796.2012.02592.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2012.02592.x) PMID: [22998429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22998429/)
36. Helgadóttir A, Gretarsdóttir S, Thorleifsson G, Holm H, Patel RS, Gudnason T, et al. Apolipoprotein(a) genetic sequence variants associated with systemic atherosclerosis and coronary atherosclerotic burden but not with venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(8):722-9. DOI: [10.1016/j.jacc.2012.01.078](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.078) PMID: [22898070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22898070/)
37. Enkhmaa B, Anuurad E, Zhang W, Tran T, Berglund L. Lipoprotein(a): genotype-phenotype relationship and impact on atherogenic risk. *Metab Syndr Relat Disord*. 2011;9(6):411-8. DOI: [10.1089/met.2011.0026](https://doi.org/10.1089/met.2011.0026) PMID: [21749171](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21749171/)
38. Cao J, Steffen BT, Budoff M, Post WS, Thanassoulis G, Kestenbaum B, et al. Lipoprotein(a) levels are associated with subclinical calcific aortic valve disease in white and black individuals: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(5):1003-9. DOI: [10.1161/ATVBAHA.115.306683](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.306683) PMID: [26941019](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26941019/)
39. Guan W, Cao J, Steffen BT, Post WS, Stein JH, Tattersall MC, et al. Race is a key variable in assigning lipoprotein(a) cutoff values for coronary heart disease risk assessment: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(4):996-1001. DOI: [10.1161/ATVBAHA.114.304785](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304785) PMID: [25810300](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25810300/)
40. Virani SS, Brautbar A, Davis BC, Nambi V, Hoogeveen RC, Sharrett AR, et al. Associations between lipoprotein(a) levels and cardiovascular outcomes in black and white subjects: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2012;125(2):241-9. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.045120](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.045120) PMID: [22128224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22128224/)
41. Tipping RW, Ford CE, Simpson LM, Walldius G, Jungner I, Folsom AR, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA*. 2009;302(4):412-23. DOI: [10.1001/jama.2009.1063](https://doi.org/10.1001/jama.2009.1063) PMID: [19622820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19622820/)
42. Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation*. 2008;117(2):176-84. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.107.715698](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.715698) PMID: [18086931](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18086931/)
43. Agarwala A, Pokharel Y, Saeed A, Sun W, Virani SS, Nambi V, et al. The association of lipoprotein(a) with incident heart failure hospitalization: Atherosclerosis Risk in Communities study. *Atherosclerosis*. 2017;262:131-7. DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.014](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.014) PMID: [28554015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28554015/)
44. Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) levels, LPA risk genotypes, and increased risk of heart failure in the general population. *JACC Heart Fail*. 2016;4(1):78-87. DOI: [10.1016/j.jchf.2015.08.006](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.08.006) PMID: [26656145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26656145/)
45. Steffen BT, Duprez D, Bertoni AG, Guan W, Tsai MY. Lp(a) [lipoprotein(a)]-related risk of heart failure is evident in whites but not in other racial/ethnic groups the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(10):2498-504. DOI: [10.1161/ATVBAHA.118.311220](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.311220) PMID: [30354212](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30354212/)
46. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ES, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2019;139(12):1483-92. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184) PMID: [30586750](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30586750/)
47. Smith GD, Ebrahim S. 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *Int J Epidemiol*. 2003;32(1):1-22. DOI: [10.1093/ije/dyg070](https://doi.org/10.1093/ije/dyg070) PMID: [12689998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12689998/)

48. Smith GD, Ebrahim S. Mendelian randomization: prospects, potentials, and limitations. *Int J Epidemiol.* 2004;33(1):30-42. DOI: [10.1093/ije/dyh132](https://doi.org/10.1093/ije/dyh132) PMID: [15075143](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15075143/)
49. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) and high risk of mortality. *Eur Heart J.* 2019;40(33):2760-70. DOI: [10.1093/eurheartj/ehy902](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy902) PMID: [30608559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30608559/)
50. Šebeštjen M, Žegura B, Gužič-Salobir B, Keber I. Fibrinolytic parameters and insulin resistance in young survivors of myocardial infarction with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Wien Klin Wochenschr.* 2001;113(3-4):113-8. PMID: [11253736](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11253736/)
51. Boffa MB, Koschinsky ML. Lipoprotein (a): truly a direct prothrombotic factor in cardiovascular disease? *J Lipid Res.* 2016;57(5):745-57. DOI: [10.1194/jlr.R060582](https://doi.org/10.1194/jlr.R060582) PMID: [26647358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26647358/)
52. Lung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(3):162-72. DOI: [10.1038/nrcardio.2010.202](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.202) PMID: [21263455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21263455/)
53. Li C, Xu S, Gotlieb AI. The response to valve injury. A paradigm to understand the pathogenesis of heart valve disease. *Cardiovasc Pathol.* 2011;20(3):183-90. DOI: [10.1016/j.carpath.2010.09.008](https://doi.org/10.1016/j.carpath.2010.09.008) PMID: [21075649](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21075649/)
54. Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, Grande-Allen KJ, Demer LL, Heistad DD, et al. Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: A review and agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive summary: Calcific aortic valve disease-2011 update. *Circulation.* 2011;124(16):1783-91. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.110.006767](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.006767) PMID: [22007101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22007101/)
55. Pawade TA, Newby DE, Dweck MR. Calcification in Aortic Stenosis: The Skeleton Key. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(5):561-77. DOI: [10.1016/j.jacc.2015.05.066](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.05.066) PMID: [26227196](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26227196/)
56. The Copenhagen city heart study. *Eur Heart J Suppl.* 2001;3:H1-83. DOI: [10.1016/S1520-765X\(01\)90110-5](https://doi.org/10.1016/S1520-765X(01)90110-5)
57. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA.* 2007;298(3):299-308. DOI: [10.1001/jama.298.3.299](https://doi.org/10.1001/jama.298.3.299) PMID: [17635890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17635890/)
58. Capoulade R, Chan KL, Yeang C, Mathieu P, Bossé Y, Dumesnil JG, et al. Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), and Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(11):1236-46. DOI: [10.1016/j.jacc.2015.07.020](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.020) PMID: [26361154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26361154/)
59. Arsenault BJ, Boekholdt SM, Dubé MP, Rhéaume E, Wareham NJ, Khaw KT, et al. Lipoprotein(a) levels, genotype, and incident aortic valve stenosis: a prospective Mendelian randomization study and replication in a case-control cohort. *Circ Cardiovasc Genet.* 2014;7(3):304-10. DOI: [10.1161/CIRCGENETICS.113.000400](https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.113.000400) PMID: [24704946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24704946/)
60. Miles LA, Fless GM, Levin EG, Scanu AM, Plow EF. A potential basis for the thrombotic risks associated with lipoprotein(a). *Nature.* 1989;339(6222):301-3. DOI: [10.1038/339301a0](https://doi.org/10.1038/339301a0) PMID: [2542796](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2542796/)
61. Zheng KH, Tsimikas S, Pawade T, Kroon J, Jenkins WS, Doris MK, et al. Lipoprotein(a) and Oxidized Phospholipids Promote Valve Calcification in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(17):2150-62. DOI: [10.1016/j.jacc.2019.01.070](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.070) PMID: [31047003](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31047003/)
62. Khatibzadeh S, Farzadfar F, Oliver J, Ezzati M, Moran A. Worldwide risk factors for heart failure: a systematic review and pooled analysis. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):1186-94. DOI: [10.1016/j.ijcard.2012.11.065](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.11.065) PMID: [23201083](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23201083/)
63. Atchley AE, Kitzman DW, Whellan DJ, Iskandrian AE, Ellis SJ, Paganelli RA, et al.; HF-ACTION Investigators. Myocardial perfusion, function, and dyssynchrony in patients with heart failure: baseline results from the single-photon emission computed tomography imaging ancillary study of the Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION) Trial. *Am Heart J.* 2009;158(4):S53-63. DOI: [10.1016/j.ahj.2009.07.009](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.07.009) PMID: [19782789](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19782789/)
64. Bell SP, Adkisson DW, Ooi H, Sawyer DB, Lawson MA, Kronenberg MW. Impairment of subendocardial perfusion reserve and oxidative metabolism in nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Card Fail.* 2013;19(12):802-10. DOI: [10.1016/j.cardfail.2013.10.010](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2013.10.010) PMID: [24331202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24331202/)
65. Bohl S, Kassner U, Eckardt R, Utz W, Mueller-Nordhorn J, Busjahn A, et al. Single lipoprotein apheresis session improves cardiac microvascular function in patients with elevated lipoprotein(a): detection by stress/rest perfusion magnetic resonance imaging. *Ther Apher Dial.* 2009;13(2):129-37. DOI: [10.1111/j.1744-9987.2009.00667.x](https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2009.00667.x) PMID: [19379152](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19379152/)
66. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, Tardif JC, Baum SJ, Steinhagen-Thiessen E, et al.; AKCEA-APO(a)-LRx Study Investigators. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2020;382(3):244-55. DOI: [10.1056/NEJMoa1905239](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905239) PMID: [31893580](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31893580/)