

Lipoproteino (a) vaidmuo aterosklerozės procese

Gertrūda Gustaitytė¹, Goda Jackutė¹, Dovilė Karčiauskaitė¹

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Faculty of Medicine, Vilnius University

²Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų instituto Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir laboratorinės medicinos katedra

Department of Physiology, Biochemistry, Microbiology and Laboratory Medicine, Institute of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Vilnius University

El. paštas: gertruda.gustaityte@mf.stud.vu.lt

Santrauka

Darbo tikslas. Remiantis naujausiais literatūros duomenimis išanalizuoti lipoproteino (a) ryšį su ateroskleroze. Lipoproteino (a) struktūros, genetikos, funkcijos ir sąsajos su ateroskleroze supratimas leistų pagerinti lipoproteino (a), kaip kardiovaskulinių ligų rizikos veiksnio, įvertinimą ir pritaikymą klinikinėje praktikoje.

Kardiovaskulinės ligos yra pagrindinė mirties priežastis pasaulyje. Šių ligų patogenezėje svarbiausias vaidmuo tenka aterosklerozei. Proaterogeninių savybių turintis lipoproteinas (a), kurio sudėtyje yra apolipoproteino (a) izoforma, yra reikšmingas ir genetiškai paveldimas aterosklerozės rizikos veiksnys. Lipoproteinas (a) pasižymi genetiškai nulemta izoformų įvairove. Žinoma, kad nuo 2 tipo K IV domeno pakartojimų skaičiaus priklauso lipoproteino (a) molekulės dydis, kuris yra atvirkščiai proporcingas lipoproteino (a) koncentracijai kraujo serume.

ĮVADAS

Širdies ir kraujagyslių ligos – pagrindinė mirties priežastis, sudaranti iki 31 % visų susirgimų ir mirčių pasaulyje [1]. Pagrindinė šių ligų priežastis – aterosklerozė. Be modifikuojamų aterosklerozės rizikos veiksnių, tokių kaip rūkymas, mažas fizinis aktyvumas, sotieji riebalai, arterinė hipertenzija, nutukimas, didelę įtaką turi ir nemodifikuojami genetiniai veiksniai, pvz., mažo tankio lipoproteinų (MTL) receptoriaus geno mutacijos, lemiančios daug ilgesnę šių lipoproteinų cirkuliacijos kraujotakoje trukmę [1]. Kitas, mažiau žinomas genetinis veiksnys yra lipoproteinas (a) (Lp(a)), priklausantis MTL klasei. Jis nustatytas kaip tiesioginis ir nepriklausomas koronarinės širdies ligos (KŠL), insulto, trombozės, aortos stenozės rizikos veiksnys [2]. Lipoproteino (a) koncentracija kraujo plazmoje tiesiogiai koreliuoja su širdies ir kraujagyslių ligų rizika [2]. Dažniausiai sveikų asmenų kraujyje Lp(a) koncentracija

Lipoproteino (a) koncentracijos kraujo serume matavimas yra sudėtingas dėl įvairioms izoformoms nejautrių tyrimo metodų ir standartizavimo trūkumo. Individuali lipoproteino (a) koncentracija per žmogaus gyvenimą kinta mažai, todėl rekomenduojama šį rodiklį nustatyti visiems asmenims bent vieną kartą per gyvenimą.

Metodika. Temai tinkamos literatūros apžvalga atlikta remiantis paieškos strategija „PubMed“, „Medscape“ duomenų bazėse ir informacinės paieškos sistemoje „Google Scholar“.

Išvados. Atlikus literatūros apžvalgą galima teigti, kad lipoproteinas (a) turi didelę įtaką aterosklerozės procesui ir yra svarbus širdies ir kraujagyslių ligų rizikos prognostinis veiksnys. Iššūkiu tampa lipoproteino (a) koncentracijos matavimas masės vienetais nuo izoformos dydžio nepriklausomu metodu, kuris apsunkina jo taikymą klinikinėje praktikoje.

Reikšminiai žodžiai: apolipoproteinas (a), Lp(a) matavimas, LPA genas.

yra maža, tačiau koreliacijos su standartiškai atliekamos lipidogramos rodikliais nėra – Lp(a) koncentracija gali būti padidėjusi net tiems pacientams, kuriems kitų lipidų koncentracija yra normali [3]. Tačiau Lp(a) koncentracijos padidėjimas galėtų paaiškinti jaunų pacientų, susirgusių KŠL ir neturinčių kitų rizikos veiksnių, ligos priežastį [2]. Daugėjant įrodymų apie lipoproteino (a) ryšį su daugeliu kardiovaskulinių ligų, kurios gali turėti letalias baigtis, Europos aterosklerozės draugija rekomenduoja nustatyti lipoproteino (a) koncentraciją bent kartą gyvenime, ypač asmenims, turintiems šeiminių hipercholesterolemijos anamnezę, anksti susirgusiems ir kitomis širdies ir kraujagyslių ligomis [4].

LIPOPROTEINO (a) STRUKTŪRA

Lipoproteinas (a) yra mažo tankio lipoproteinas, prie kurio yra prijungtas apolipoproteinas (a) [5, 6]. Baltyminei

lipoproteino (a) dalį sudaro apolipoproteinas apo-B-100 ir specifinis Lp(a) apolipoproteinas (apo-(a)), šie du proteinais yra sujungti disulfidine jungtimi tarp apo-B ir apo-(a) cisteinų [6]. Apolipoproteino (a) grandinė sudaryta iš penkių daug cisteino turinčių domenų, riestainį primenančių K struktūrų (angl. kringles). Pagal savo amino rūgščių seką, šie yra skirstomi į 10 tipų (KIV 1–10). *Kringle* domenai atlieka daug svarbių funkcijų, pavyzdžiui, KIV 10 yra atsakingas už Lp(a) jungimąsi su lizinu – tai pagerina Lp(a) dalelės gebėjimą prisijungti prie kraujagyslės sienos ir fibrino. KIV 6–7 dalyvauja prouždegiminių citokinų (interleukinų 1 ir 6, matriks metaloproteinazių) gamyboje – taip sustiprinamas uždegiminis atsakas, stimuliuojama lygiųjų raumenų proliferacija ir pirminė ląstelių migracija link aterosklerozinio pažeidimo [7]. KIV 7–8 dalyvauja paties Lp(a) formavimosi procese – *Kringle* domenai KIV 10, KIV 6–7 ir KIV 7–8 yra tiesiogiai susiję su aterotrombozine Lp(a) funkcija [7]. Apo-(a) turi 1 kopiją KIV 1, įvairių kopijų skaičių 2 tipo KIV domenų, po vieną kopiją KIV3–10 tipo domenų ir neaktyvų į proteinazę panašų domeną [7]. Būtent IV domeno 2 tipo kopijų skaičius lemia apo-(a) polimorfiškumą: KIV 2 domenas gali kartotis nuo 2 iki 52 kartų [8]. Mažesne apo-(a) izoforma laikoma, jei KIV 2 domenas kartojasi <22 kartus, didesne, jei KIV 2 kartojasi >22 kartus. [3] Didžiausia apo-(a) izoforma savo grandinėje turi 50–52 KIV 2 tipo pasikartojimus [9]. Iki 90 % atvejų konkreti apo-(a) izoforma lemia lipoproteino (a) koncentraciją kraujyje [3, 10]. Manoma, kad mažos Lp(a) izoformos greičiau sintetamos kepenyse, o tai turi įtakos didesnei cirkuliuojančiai lipoproteino (a) koncentracijai [7]. Tačiau grandinės, turinčios daugiau KIV 2 tipo pasikartojimų, lemia didesnę apo-(a) izoformą ir mažesnę Lp(a) koncentraciją [11]. Nors skirtingų žmonių lipoproteino (a) koncentracijos labai skiriasi, tam pačiam žmogui Lp(a) koncentracija visą gyvenimą išlieka panaši, išskyrus kelias išimtis, pavyzdžiui, esant galutinės stadijos inkstų ligai [11].

GENETINIAI LIPOPROTEINO (a) YPATUMAI

Lipoproteino koncentracija (svyruojanti nuo <0,2 nmol/l iki 750 nmol/l) [1] yra 90 % atvejų kontroliuojama LPA geno [6], kuris yra ilgojoje 6 chromosomos dalyje, 26 ir 27 pozicijoje (6q26–27) [12]. Daugiau kaip 80 % žmonių paveldi du skirtingo dydžio apo-(a) baltymo formas lemiančius alelius [13], likusiais 20 % atvejų yra ekspresuojama tik viena izoforma [3]. Asmenims, turintiems mažą Lp(a) izoformą, rizika sirgti KŠL yra 2–4 kartus didesnė [3]. Izoformos dydis yra nepriklausomas KŠL rizikos veiksnys, taip pat kaip ir Lp(a) koncentracija [3].

Be KIV 2 domeno pasikartojimo skaičiaus, Lp(a) koncentracijai ir mažoms apo-(a) izoformoms įtaką turi ir vieno nukleotido polimorfizmas (VNP) [4]. Yra daugiau kaip 200 VNP, dalis jų yra susiję tiek su didesnėmis, tiek mažesnėmis Lp(a) koncentracijomis, yra nustatytas stiprus ryšys tarp konkretaus VNP ir Lp(a) koncentracijos konkrečiose populiacijose [3, 4].

Juodaodžiai asmenys turi didesnę Lp(a) koncentraciją, lyginant su baltųjų ir azijiečių rasėmis [2]. Europiečiai turi

mažiausią lipoproteino (a) koncentraciją, o Afrikos ir Amerikos gyventojai – didžiausią [7]. Pastebima, kad mažesnė Lp(a) koncentracija dažniau būdinga baltųjų rasei, ypač ispanų kilmės žmonėms, didesnė koncentracija nustatoma kinų tautybės atstovams, palyginti su indų populiacija [3]. Padidėjusi Lp(a) koncentracija (>100 nmol/l) nustatoma daugiau kaip 20 % Europos ir Pietų Azijos gyventojų, daugiau kaip 40 % Afrikos ir Amerikos gyventojų ir mažiau kaip 10 % Rytų Azijos gyventojų [14]. Moterų Lp(a) koncentracija yra 5–11 % didesnė nei vyrų, taip pat didėja menopauzės laikotarpiu [15, 16].

LIPOPROTEINO (a) FUNKCINIS VAIDMUO

Nors nuo lipoproteino (a) atradimo 1963 m. [17] atliktą daugybę tyrimų, vis dar sunku įvardyti Lp(a) fiziologinę funkciją [18]. Vertinant Lp(a) vaidmenį aterosklerozės patogenezėje išskiriami du pagrindiniai mechanizmai. Lipoproteinas (a) yra aterosklerozės ir trombozės promotorius, dalyvaujantis slopinant fibrinolizę [2, 18]. Lp(a) komponentas – apolipoproteinas (a), yra struktūriškai panašus į audinių plazminogeno aktyvatorių ir plazminogeną, todėl konkuruodamas su plazminogenu dėl specifinės prisijungimo vietos mažina plazminogeno aktyvaciją, slopina krešulių susidarymą [1, 19], todėl lemia fibrinolizės aktyvumo sumažėjimą [2, 20].

Lp(a) struktūriškai turi ne tik visus mažo tankio lipoproteino proaterogeninius komponentus, bet kartu ir apo-(a), todėl yra labiau aterogeninis nei MTL [21]. Lp(a) sustiprina lygiųjų raumenų proliferaciją ir makrofagų infiltraciją patekdamas į arterijos intimą ir surišdamas užląstelinis matricos komponentus. Lp(a) perneša oksiduotus fosfolipidus, dar vadinamus aterosklerozės promotoriais [7]. Oksiduoti fosfolipidai, skatindami monocitų patekimą į arterijos sienelę ir uždegiminių citokinų išskyrimą [21, 22], yra svarbūs ankstyvose aterosklerozės stadijose ir atlieka esminį vaidmenį susidarant aterosklerozinėms plokštelėms [7]. Lipoproteinas (a) dalyvauja ir trombogenezėje padidindamas plazminogeno aktyvaus inhibitoriaus-1 kiekį [2]. Lipoproteino (a) protrombozinė ir antifibrinolizinė funkcija *in vivo* neįrodyta [4], todėl funkcinis vaidmuo nėra iki galo aiškus, tačiau nuginčijamos jo proaterogeninės ir protrombozinės savybės buvimas atlieka svarbų vaidmenį aterosklerozės procese.

LIPOPROTEINO (a) IR ATEROSKLEROZĖS RYŠYS

Aterogeniniai lipoproteinai vaidina pagrindinį vaidmenį aterosklerozės inicijavimo ir progresavimo procese [13]. Pagrindinis aterogenezės iniciatorius yra MTL ir kiti lipoproteinai, kurie kaupiasi arterijos sienelėje [23]. Lp(a) dėl savo nedidelio dydžio (<70 nm) geba pereiti endotelio barjerą, ypač esant jo vientisumo pažeidimui, ir kauptis arterijos sienelėje. Besikaupiančios lipoproteinų dalys lemia ateromos didėjimą, tai daro įtaką sudėtingesnės ir didesnės aterosklerozinės plokštelės formavimuisi [24]. *HEART UK*

sutarime yra pabrėžiama lipoproteino (a) koncentracijos koreliacija su širdies ir kraujagyslių ligų rizika [22]. Mendelio randomizacijos tyrimai atskleidė, kad didesnė Lp(a) koncentracija, išliekanti stabili visą gyvenimą, yra gana stipriai priežastiniu ryšiu susijusi su didesne aterosklerozės rizika [9, 23]. 2018 metais atlikta atsitiktinės atrankos Mendelio analizė, apėmusi daugiau kaip 80 000 asmenų ir daugiau nei 150 000 mėginių duomenų, parodė priežastinį ryšį tarp Lp(a) koncentracijos ir arterosklerozinių širdies ir kraujagyslių ligų [8, 23]. Šiame tyrime buvo nustatyti 43 LPA genų variantai, sąlyginai susiję su Lp(a) koncentracijomis, o genetiškai prognozuojama 10 mg/dl mažesnė Lp(a) koncentracija buvo susijusi su 5,8 % mažesne širdies ir kraujagyslių rizika [25]. 2020 metais Aniruddh P. Patel ir kt. paskelbė perspektyviojo tyrimo, kuriame buvo vertintas Lp(a) koncentracijos poveikis širdies ir kraujagyslių ligų rizikai rezultatus. Šiame tyrime 12 metų stebėti Jungtinės Karalystės biobanko 460 506 dalyviai, iš kurių 22 401 patyrė aterosklerozinių širdies ir kraujagyslių ligų įvykį. Didesnė aterosklerozinio įvykio rizika buvo asmenims, anamnezės duomenimis neturėjusiems kardiovaskulinės ligos, kurių Lp(a) koncentracija buvo >150 nmol/l, palyginti su kitais tyrimo dalyviais. Gautose išvadose teigiama, kad vidutinio amžiaus suaugusių žmonių pirminio ir antrinio lygio prevencinėse programose jau galima prognozuoti aterosklerozinį įvykį pagal lipoproteino (a) koncentraciją [15].

LIPOPROTEINO (a) MATAVIMAS IR PRITAIKYMAS KLINIKINĖJE PRAKTIKOJE

Lipoproteino (a) koncentracijos padidėjimas, kaip neLipoproteino (a) koncentracijos padidėjimas, kaip nepriklausomas ir priežastinis kardiovaskulinių ligų rizikos veiksnys, sukėlė didelį susidomėjimą gydymo būdais, nukreiptais į Lp(a) kiekio mažinimą, tačiau šiomis dienomis rimtu iššūkiu išlieka Lp(a) koncentracijos matavimas [6, 26]. Lp(a) galima matuoti kiekio vienetais, įvertinant apolipoproteino (a) molinę koncentraciją (nmol/l), arba masės vienetais, kai nurodoma Lp (a) dalelių masė (mg/dl). Tyrimai, kuriuose naudojami mg/dl, neatspindi tikslaus cirkuliuojančių dalelių kiekio [15, 27]. Lipoproteino (a) matavimas moliais yra laikomas aukso vertės standartu [1, 28], tačiau matavimą moliais sunkina apo-(a) struktūra. Jei tyrimo metode naudojami polikloniniai antikūnai yra nukreipti prieš apo-(a) pasikartojantį KIV motyvą [29], didelės izoformos yra pervertinamos, mažos – nepakankamai įvertinamos, todėl Lp(a) koncentracijos matavimas plazmoje nėra tikslus [26]. Naudojant monokloninius antikūnus prieš nepasikartojančius epitopus, tyrimo rezultatas nepriklauso nuo KIV domenų pasikartojimo skaičiaus, todėl Lp(a) koncentracijos išraiška gali būti nustatyta moliniais vienetais [26]. Ateityje tikimasi, kad nauji tyrimai, kaip skysčių chromatografijos masių spektrometrija, taps pamatiniu metodu, rutiniškai pritaikomu diagnostikai [30].

Lp(a) matavimas gali padėti atskirti asmenis, turinčius didelę aterosklerozės riziką dėl paveldimos didelės Lp(a) koncentracijos [23]. Labai didelė aterosklerozinio įvykio rizika per visą gyvenimą tikėtina, kai Lp(a) koncentracija yra ≥ 430 nmol/l. 2019 metų Europos kardiologų draugijos (ESC) ir Europos aterosklerozės draugijos (EAS) dislipidemijos gydymo gairėse nurodyta, kad žmogui bent kartą gyvenime turi būti išmatuota Lp(a) koncentracija, siekiant identifikuoti asmenis, turinčius labai padidėjusią paveldimą Lp(a) koncentraciją [23]. Panašus siūlymas dėl Lp(a) matavimo kartą gyvenime atliekant pirminę lipidų patikrą pateiktas 2021 metų Kanados širdies ir kraujagyslių draugijos gairėse. Kanados kardiologai rekomenduoja visiems pacientams, kurių Lp(a) koncentracija ≥ 100 nmol/l arba ≥ 50 mg/dl, pirminės prevencijos etape keisti gyvenimo būdą ir intensyviau valdyti aterosklerozinių širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnius [14]. Manoma, kad Lp(a) koncentracijos nustatymas kraujo plazmoje yra svarbus, nes gali parodyti didesnę aterosklerozinių įvykių riziką, kai kitų lipoproteinų koncentracija ar sisteminės koronarinės rizikos įvertinimo (SCORE) skalė didelės rizikos nerodo [23]. Nustatyta, kad Lp(a) koncentracijos vertinimas lemė aterosklerozinių širdies ir kraujagyslių ligų rizikos perklasifikavimą į aukštesnės rizikos kategoriją, naudojant SCORE rizikos įverčius [31].

Kopenhagos bendrosios populiacijos tyrimas siūlo vertinti kardiovaskulinę riziką remiantis keturių lygių sistema: 32–90 nmol/l yra siejama su maža rizika, 90–200 nmol/l – su vidutine rizika, 200–400 nmol/l – su didele rizika, o daugiau kaip 400 nmol/l kraujyje yra vertinama kaip labai didelė rizika [1]. Nacionalinio širdies, plaučių ir kraujo instituto (angl. *NHLBI*) 2018 metų duomenimis, daugiau kaip 1,4 milijono žmonių lipoproteino (a) koncentracija viršija normą [3].

IŠVADOS

Lipoproteinas (a) yra priskiriamas MTL klasei, pagrindinę funkciją atlieka apo-B-100 ir apo-(a), kurio struktūra priklauso nuo 2 tipo K IV domeno pasikartojimų. Pasikartojimų skaičių kontroliuoja LPA genas. Būdinga atvirkštinė koreliacija tarp Lp(a) koncentracijos kraujyje ir apo-(a) izoformos dydžio. Lp(a) koncentracija kraujo plazmoje leidžia prognozuoti aterosklerozinio įvykio riziką pirminio ir antrinio lygio prevencinėse programose ir padeda atskirti pacientus, turinčius aukštą aterosklerozės riziką, kurios neatspindi bendras lipidų profilis ir SCORE įvertis. Lp(a) koncentracija turi būti matuojama kiekio vienetais nuo izoformos dydžio nepriklausomu metodu. Nepaisant matavimo iššūkių, neabejojama Lp(a) koncentracijos, kaip kardiovaskulinių ligų rizikos veiksnio, nustatymo nauda, ir šį tyrimą rekomenduojama atlikti bent kartą gyvenime.

Gauta: 2023 01 24 Priimta spaudai: 2023 02 24

Summary

ROLE OF LIPOPROTEIN (a) IN ATHEROSCLEROSIS

Gertrūda Gustaitytė, Goda Jackutė,
Dovilė Karčiauskaitė

Objective. The aim of literature review is to analyze role of lipoprotein (a) in atherosclerosis based on the latest literature. Understanding lipoprotein (a) genetics, structure and function may improve its adaptability in clinical practice.

Background. Cardiovascular diseases are the leading cause of death, and atherosclerosis plays the main role. Lipoprotein (a) is statistically established to have impact on aortic stenosis, coronary artery disease, thrombosis, stroke, and atherosclerosis in general.

Material. It is determined that lipoprotein (a) plasma

levels highly depend on its apolipoprotein (a) isoform, which is generated by Kringle IV domain repeats in apo-protein (a) chain. Patients with small isoforms in molecular size are expected to have higher plasma levels and 2–4 times bigger cardiovascular risk. It is hard to clearly detect lipoprotein (a) level due to lack of standardization and tests, designed to notice the isoforms. Lipoprotein (a) concentration is mainly stable during a lifetime for measuring lipoprotein (a) plasma levels is recommended at least once, because total lipid profile and cardiovascular risk scales could detect cardiovascular risk too late.

Methods. The literature review was executed using databases such as “Google Scholar”, “PubMed”, “Medscape” using searching strategy.

Results. Lipoprotein (a) is an independent cardiovascular risk factor and has a huge impact on atherosclerosis, but due to difficulties in testing, it is hard to apply this knowledge in daily clinical practice.

Keywords: apolipoprotein (a), Lp(a) testing, LPA gene.

LITERATŪRA

1. Zhang H, Zeng Y, Yang H, Hu Y, Hu Y, Chen W, et al. Familial factors, diet, and risk of cardiovascular disease: a cohort analysis of the UK Biobank. *Am J Clin Nutr* 2021; 114: 1837–46. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab261>.
2. Farzam K, Senthilkumaran S. Lipoprotein A. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
3. Enas EA, Varkey B, Dharmarajan TS, Pare G, Bahl VK. Lipoprotein(a): An independent, genetic, and causal factor for cardiovascular disease and acute myocardial infarction. *Indian Heart J* 2019; 71: 99–112. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2019.03.004>.
4. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *EHJ* 2022; ehac361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361>.
5. Willeit P, Yeang C, Moriarty PM, Tschiderer L, Varvel SA, McConnell JP, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Corrected for Lipoprotein(a) Cholesterol, Risk Thresholds, and Cardiovascular Events. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e016318. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.016318>.
6. Ruscica M, Sirtori CR, Corsini A, Watts GF, Sahebkar A. Lipoprotein(a): Knowns, unknowns and uncertainties. *Pharmacological Research* 2021; 173: 105812. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105812>.
7. Jawi MM, Frohlich J, Chan SY. Lipoprotein(a) the Insurgent: A New Insight into the Structure, Function, Metabolism, Pathogenicity, and Medications Affecting Lipoprotein(a) Molecule. *J Lipids* 2020; 2020: 3491764. <https://doi.org/10.1155/2020/3491764>.
8. Marcoux C, Lussier-Cacan S, Davignon J, Cohn JS. Association of Lp(a) rather than integrally-bound apo(a) with triglyceride-rich lipoproteins of human subjects. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1346: 261–74. [https://doi.org/10.1016/s0005-2760\(97\)00049-0](https://doi.org/10.1016/s0005-2760(97)00049-0).
9. Cegla J, France M, Marcovina SM, Neely RDG. Lp(a): When and how to measure it. *Ann Clin Biochem* 2021; 58: 16–21. <https://doi.org/10.1177/0004563220968473>.
10. Saeed A, Kinoush S, Virani SS. Lipoprotein (a): Recent Updates on a Unique Lipoprotein. *Curr Atheroscler Rep* 2021; 23: 41. <https://doi.org/10.1007/s11883-021-00940-5>.
11. Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease. *Clinical Chemistry* 2021; 67: 154–66. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa247>.
12. Hobbs HH, White AL. Lipoprotein(a): intrigues and insights. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: 225–36. <https://doi.org/10.1097/00041433-199906000-00005>.
13. Enkhmaa B, Anuurad E, Berglund L. Lipoprotein (a): impact by ethnicity and environmental and medical conditions. *J Lipid Res* 2016; 57: 1111–25. <https://doi.org/10.1194/jlr.R051904>.
14. Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *CJC* 2021; 37: 1129–50. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.03.016>.
15. Patel AP, Wang M, Pirruccello JP, Ellinor PT, Ng K, Kathiresan S, et al. Lipoprotein(a) concentrations and incident atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from a large national biobank. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021; 41: 465–74. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315291>.
16. Ushioda M, Makita K, Takamatsu K, Horiguchi F, Aoki D. Serum lipoprotein(a) dynamics before/after menopause and long-term effects of hormone replacement therapy on lipoprotein(a) levels in middle-aged and older Japanese

- women. *Horm Metab Res* 2006; 38: 581–6. <https://doi.org/10.1055/s-2006-950504>.
17. Berg K. A new serum type system in man—the Lp system. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica* 1963; 59: 369–82. <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1963.tb01808.x>.
18. Kronenberg F. Lipoprotein(a). In: von Eckardstein A, Binder CJ, editors. *Prevention and Treatment of Atherosclerosis: Improving State-of-the-Art Management and Search for Novel Targets*. Cham: Springer International Publishing; 2022, p. 201–32. https://doi.org/10.1007/164_2021_504.
19. Beyond fibrinolysis: The confounding role of Lp(a) in thrombosis - *AJ* n.d. [https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(22\)00186-1/fulltext](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(22)00186-1/fulltext) (accessed September 1, 2022).
20. Koschinsky ML, Kronenberg F. The long journey of lipoprotein(a) from cardiovascular curiosity to therapeutic target. *Atherosclerosis* 2022; 349: 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.017>.
21. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *JACC* 2017; 69: 692–711. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.042>.
22. Cegla J, Neely RDG, France M, Ferns G, Byrne CD, Halcox J, et al. HEART UK consensus statement on Lipoprotein(a): A call to action. *Atherosclerosis* 2019; 291: 62–70. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.011>.
23. 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: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *EJH* 2020; 41: 111–88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
24. Ference BA, Graham I, Tokgozoglu L, Catapano AL. Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. *JACC* 2018; 72: 1141–56. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.046>.
25. Burgess S, Ference BA, Staley JR, Freitag DE, Mason AM, Nielsen SF, et al. Association of LPA Variants With Risk of Coronary Disease and the Implications for Lipoprotein(a)-Lowering Therapies: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA Cardiology* 2018; 3: 619–27. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.1470>.
26. Kronenberg F. Lipoprotein(a) measurement issues: Are we making a mountain out of a molehill? *Atherosclerosis* 2022; 349: 123–35. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.008>.
27. Coassin S, Kronenberg F. Lipoprotein(a) beyond the kringle IV repeat polymorphism: The complexity of genetic variation in the LPA gene. *Atherosclerosis* 2022; 349: 17–35. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.003>.
28. 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: 1313–23. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.07.003>.
29. Rhoads D, Brodeur MR, Tardif J-C. Lipoprotein (a): When to Measure and How to Treat? *Curr Atheroscler Rep* 2021;23:51. <https://doi.org/10.1007/s11883-021-00951-2>.
30. Scharnagl H, Stojakovic T, Dieplinger B, Dieplinger H, Erhart G, Kostner GM, et al. Comparison of lipoprotein (a) serum concentrations measured by six commercially available immunoassays. *Atherosclerosis* 2019; 289: 206–13. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.015>.
31. Kronenberg F. Measuring lipoprotein(a): do it without ifs and buts. *EJPC* 2022; 29: 766–8. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab180>.