

Lipoprotein(a) kao misteriozni čimbenik kardiovaskularne bolesti

Zelić, Matko

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:235454>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-26**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Matko Zelić

**Lipoprotein(a) kao misteriozni čimbenik
kardiovaskularne bolesti**

Diplomski rad



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za bolesti metabolizma Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Pećin Ivana i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

Popis i objašnjenje kratica

AF = atrijska fibrilacija

apo(a) = apolipoprotein(a)

apoB-100 = apolipoprotein B-100

ARIC = engl. *Atherosclerosis Risk in Communities*

ASKVB = aterosklerotska kardiovaskularna bolest

ASO = engl. *antisense oligonucleotide*

BIOSIGNAL = engl. *Biomarker Signature of Stroke Aetiology*

CABG = engl. *coronary artery bypass graft*

CRP = C-reaktivni protein

GFR = engl. *glomerular filtration rate*

GWS = engl. *genome-wide significance*

HIV = engl. *human immunodeficiency virus*

HR = engl. *hazard ratio*

IL-6 = interleukin 6

IM = infarkt miokarda

IMU = ishemijski moždani udar

IVW = engl. *inverse variance weighted*

JUPITER = engl. *Justification for the Use of Statins in Prevention: an*

Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin

KIV-2 = engl. *kringle IV type 2*

LDL = engl. *low-density lipoprotein*

LDL-K = LDL-kolesterol

Lp(a) = lipoprotein(a)

MACE = engl. *major adverse cardiovascular event*

MKB = Međunarodna klasifikacija bolesti

mRNA = engl. *messenger ribonucleid acid*

MU = moždani udar

NAFLD = engl. *non-alcoholic fatty liver disease*

non-HDL-K = engl. *non-high density lipoprotein* kolesterol

OR = engl. *odds ratio*

PCI = engl. *percutaneous coronary intervention*

PCSK9 = engl. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*

RA = engl. *rheumatoid arthritis*

RNA = engl. *ribonucleic acid*

siRNA = engl. *small interfering ribonucleic acid*

SLE = sistemski *lupus erythematosus*

TIA = tranzitorna ishemijska ataka

SNP = engl. *single nucleotide polymorphism*

Sadržaj

| | |
|---|----|
| Sažetak | |
| Summary | |
| Uvod..... | 1 |
| Što je Lp(a)?..... | 1 |
| Što određuje serumsku koncentraciju Lp(a)?..... | 2 |
| Nasljeđe..... | 2 |
| Etnicitet i spol..... | 3 |
| Čimbenici vezani za životne navike..... | 3 |
| Čimbenici vezani za hormone | 4 |
| Bolesti bubrega..... | 4 |
| Bolesti jetre..... | 6 |
| Upalna stanja..... | 6 |
| Lijekovi..... | 7 |
| Povezanost Lp(a) s raznim kliničkim entitetima | 7 |
| Lp(a) i ASKVB..... | 7 |
| Postoji li kauzalna veza između Lp(a) i ASKVB-a? | 7 |
| Je li povezanost između serumske koncentracije Lp(a) i ishoda ASKVB-a diskretna ili linearna? | 8 |
| Je li Lp(a) čimbenik rizika čak i pri niskim koncentracijama LDL-K-a? | 8 |
| Kako inkorporirati rizik za ASKVB povezan s Lp(a) u procjenu ukupnog rizika? | 9 |
| Lp(a) i stenoza aortalne valvule | 9 |
| Lp(a) i moždani udar | 10 |
| Lp(a) i periferna arterijska bolest..... | 11 |
| Lp(a) i venska tromboembolija | 11 |
| Mehanizmi patogenosti Lp(a) | 12 |
| Određivanje serumske koncentracije Lp(a) u kliničkoj praksi | 13 |
| Kome je potrebno? | 13 |
| Problemi u mjerenju Lp(a)..... | 14 |
| Je li uzorke za mjerenje serumske koncentracije Lp(a) potrebno uzimati natašte? | 16 |
| Utječu li upalna stanja na mjerenje serumske koncentracije Lp(a)?..... | 16 |
| Terapijski pristup bolesniku s povišenim Lp(a)..... | 17 |
| Statini | 17 |
| Afereza lipoproteina | 17 |
| PCSK9 inhibitori..... | 17 |
| Niacin | 18 |

| | |
|--|----|
| Acetilsalicilna kiselina | 18 |
| Novi oblici terapije za smanjenje koncentracije Lp(a) | 19 |
| Koliko bi trebalo sniziti Lp(a) da bi se postigla klinička korist? | 21 |
| Zaključak | 22 |
| Zahvale | 23 |
| Literatura | 24 |
| Životopis | 38 |

Sažetak

Lipoprotein(a) kao misteriozni čimbenik kardiovaskularne bolesti

Lipoprotein(a) je molekula slična LDL-u, za koju je specifičan dodatak glikoproteina apolipoproteina(a). Apo(a) vrlo je polimorfan glikoprotein te interindividualne razlike u molekularnoj masi njegovih izoformi, koje su posljedica genske varijabilnosti na *LPA* lokusu, uvjetuju veliku varijabilnost serumske koncentracije Lp(a). Serumska je koncentracija Lp(a), stoga, pretežno (>90%) genski uvjetovana. Kauzalna veza između visoke serumske koncentracije Lp(a) i aterosklerotske kardiovaskularne bolesti te stenoze aortalne valvule dobro je utvrđena obiljem genskih dokaza. Iako se nekoć tako smatralo, danas znamo da Lp(a) nije čimbenik rizika za vensku tromboemboliju. Prema sadašnjim definicijama, oko 20% opće populacije ima visoku koncentraciju Lp(a) i za te ljude on predstavlja veoma značajan čimbenik rizika. Mjerenje serumske koncentracije Lp(a) preporučuje se učiniti barem jednom u životu, po mogućnosti prilikom izrade prvog lipidograma. Budući da je koncentracija Lp(a) poprilično stabilna tijekom cijelog odraslog života, u odsustvu specifičnih terapija za snižavanje njegove koncentracije ponovna mjerenja nisu potrebna. Kod pojedinaca s visokom koncentracijom Lp(a) preporučuje se inkorporirati ga u procjenu ukupnog rizika te u skladu s time kontrolirati druge čimbenike rizika. Iako trenutno nema odobrene specifične terapije za snižavanje koncentracije Lp(a), u razvoju je više lijekova koji pokazuju vrlo obećavajuće rezultate. Od toga su za dva nova lijeka u tijeku studije faze 3, koje proučavaju njihov učinak na kardiovaskularni rizik u pojedinaca s visokom koncentracijom Lp(a).

Summary

Lipoprotein(a) as a Mysterious Factor for Cardiovascular Disease

Lipoprotein(a) is an LDL-like molecule that contains a specific glycoprotein moiety apolipoprotein(a). Apo(a) is a very polymorphic glycoprotein and the interindividual differences in the molecular mass of its isoforms, which are themselves a consequence of genetic variability of the *LPA* locus, are the cause of high variability of Lp(a) serum concentration. The serum concentration of Lp(a) is, therefore, mainly (>90%) genetically determined. The causal association between high Lp(a) serum concentration and atherosclerotic cardiovascular disease and aortic valve stenosis is well established with abundant genetic evidence. Although it was once considered so, today we know that Lp(a) is not a risk factor for venous thromboembolism. According to current definitions, around 20% of the general population has a high Lp(a) concentration and for those people that is a highly significant risk factor. Measurement of serum Lp(a) concentration is recommended to be performed at least once in a lifetime, preferably alongside the first lipid profile. Considering that Lp(a) concentration is quite stable during the course of adult life, in the absence of specific Lp(a)-lowering therapy repeat measurements are not necessary. In individuals with high Lp(a) concentration it is recommended that Lp(a) be incorporated into overall risk estimation and that other risk factors be managed accordingly. Although currently there are no approved specific Lp(a)-lowering therapies, several drugs are now being developed with very promising results. Of those, phase 3 trials are ongoing for two new drugs and they are studying their effect on cardiovascular risk in individuals with high Lp(a) concentrations.

Uvod

Lipoprotein(a) (čitaj: "lipoprotein malo a") prvi puta je opisao 1963. godine Norvežanin Kåre Berg (1). Nedugo nakon toga on je prepoznat kao čimbenik rizika za kardiovaskularnu bolest. Međutim, njegova uloga u razvoju kardiovaskularne bolesti već je desetljećima misteriozna. Znanje o Lp(a) sve se više produbljuje, osobito u posljednje vrijeme. Međutim, iako oko 20% opće populacije ili približno 1,4 milijarde ljudi u svijetu ima povišenu serumsku koncentraciju Lp(a), njegov utjecaj na kardiovaskularni rizik još je uvijek redovito podcijenjen (2). U ovom preglednom radu osvrnut ćemo se na građu Lp(a), uvjetovanost njegove serumске koncentracije, njegovu povezanost s raznim kliničkim entitetima te dijagnostiku visoke koncentracije Lp(a) i pristup bolesniku s istom.

Što je Lp(a)?

Lp(a) je kompleks građen od molekule LDL-a, uključujući molekulu apoB-100, i molekule apolipoproteina(a) (čitaj: "apolipoprotein malo a"). Apo(a) je velik i vrlo polimorfan glikoprotein. Za apo(a) karakteristične su trostruke petlje, koje se na engleskom jeziku opisuju kao "*kringles*", što je vrsta skandinavskog peciva, a koje su stabilizirane s po tri unutarnje disulfidne veze (3).

Kringle domene na apo(a) pokazuju visoku homologiju s *kringle* IV i *kringle* V domenama koje se nalaze na plazminogenu. *Kringle* IV domena na apo(a) ima 10 podtipova. Devet od tih podtipova prisutno je u po samo jednoj kopiji, dok broj kopija *kringle* IV tipa 2 (dalje u tekstu: KIV-2) varira između 1 i >40. Upravo ta varijabilnost u broju ponavljanja KIV-2 domene većinski je odgovorna za golemu heterogenost u molekularnoj masi izoformi apo(a) (4).

Apo(a) se sintetizira u jetri. Unutar strukture Lp(a), apo(a) vezan je za apoB-100 disulfidnom vezom. Pretpostavljeno je da se sklapanje LDL čestice i apo(a) u česticu Lp(a) odvija na membrani hepatocita (3). Izoforme apo(a) velike molekularne mase podložnije su proteasomalnoj degradaciji u endoplazmatskom retikulu hepatocita (5), što je jedan od uzroka manje serumске koncentracije Lp(a) u nositelja velikih izoformi apo(a), kao što ćemo vidjeti kasnije. Također, stopa sinteze apo(a) veća je u nositelja izoformi male molekularne mase (6).

Što određuje serumsku koncentraciju Lp(a)?

Nasljeđe

Među svim lipoproteinima serumska koncentracija Lp(a) najviše je genski uvjetovana (7). Koncentraciju Lp(a) pretežno (>90%) određuje genska varijabilnost lokusa *LPA* (8). Preciznije, heterogenost veličine izoformi apo(a), koja je izravno određena brojem KIV-2 ponavljanja u *LPA* lokusu, odgovorna je za između 30% i 70% varijabilnosti u serumskoj koncentraciji Lp(a). Naime, postoji inverzna korelacija između veličine izoformi apo(a) odnosno broja KIV-2 ponavljanja s jedne strane i serumske koncentracije Lp(a) s druge strane. Drugim riječima, što je veći broj KIV-2 ponavljanja, to je veća i molekularna masa izoforme apo(a), a manja koncentracija Lp(a) (7).

Međutim, iz činjenice da se koncentracija Lp(a) kod izoformi iste veličine među pojedincima koji nisu u krvnom srodstvu može razlikovati i do 200 puta, a unutar obitelji, među pojedincima koji imaju identične alele i do 2,5 puta (9), možemo zaključiti da postoji utjecaj i drugih genskih varijanti.

SNP (engl. *single-nucleotide polymorphism*, hrv. polimorfizam jednog nukleotida) rs10455872 u jednoj je studiji bio povezan s OR-om od 1,70 za koronarnu bolest srca (95% CI: 1,49–1,95), a SNP rs3798220 s OR-om od 1,92 (95% CI: 1,48–2,49). Oba SNP-a bila su snažno povezana sa smanjenim brojem KIV-2 ponavljanja, manjim izoformama apo(a) i većim koncentracijama Lp(a) (10). Međutim, budući da se pokazalo kako samo približno 15% populacije nosi neku od ovih varijanti, a 25-35% populacije nosi male izoforme apo(a), može se zaključiti da se samo dio nositelja visokog rizika može ispravno klasificirati pomoću ovih SNP-ova te da oni nisu dovoljno dobra zamjena za veličinu izoforme apo(a) (11). Doduše, kako ćemo vidjeti kasnije, gensko testiranje nije ni potrebno za utvrđivanje kardiovaskularnog rizika povezanog s Lp(a), već je dovoljno samo mjerenje serumske koncentracije Lp(a) (2).

S druge strane, identificirane su i genske varijante koje smanjuju serumsku koncentraciju Lp(a) i umanjuju kardiovaskularni rizik. Varijanta mjesta prekrajanja (engl. *splice-site variant*) u KIV-2 regiji *LPA* lokusa 4733G>A u jednoj je studiji bila povezana s koncentracijom Lp(a) nižom za 13,6 mg/dL. Frekvencija nositelja bila je 38,2%, uz značajnu varijabilnost među različitim etničkim skupinama (od 1,5% kod Afrikanaca do 35,1% kod Europljana) (12). Slično tomu, varijanta mjesta prekrajanja

4925G>A u nositelja malih izoformi apo(a) bila je povezana s koncentracijom Lp(a) nižom za 31,3 mg/dL, uz frekvenciju nositelja varijante od 22,1% u europskoj općoj populaciji (13). Kod heterozigota nositelja obje varijante mjesta prekrajanja koncentracija Lp(a) bila je niža za 31,8 mg/dL i, što je još značajnije, interkvartilni raspon bio je deveterostruko manji. U *UK Biobank*-u HR za koronarnu bolest srca bio je za 9% manji u nositelja varijante 4733G>A, a za 12% u heterozigota nositelja obje varijante, što pokazuje kako i umjereno, genski uvjetovano, cjeloživotno smanjenje koncentracije Lp(a) dovodi do značajno manjeg rizika (12). S druge strane, varijanta 4925G>A samostalno ne smanjuje rizik u cijeloj populaciji, već samo u nositelja izoformi apo(a) male molekularne mase (13).

Osim genskih varijacija unutar šire regije *LPA* gena, pokazalo se da su lokusi *APOE*, *CETP* i *APOH* povezani sa serumskom koncentracijom Lp(a) (14,15).

Etnicitet i spol

Etnicitet također utječe na koncentraciju Lp(a). Prema podacima iz *UK Biobank*-a, sljedeće etničke skupine mogu se poredati po medijanu koncentracije Lp(a), od najmanje prema najvećoj, ovim redoslijedom: kineska, bjelačka, južna azijska te crnačka (16, 19, 31 i 75 nmol/L, tim redom) (16).

Kod žena je općenito koncentracija Lp(a) veća za 5-10% nego u muškaraca (2). Također, kod žena dolazi do promjena u koncentraciji Lp(a) tijekom trudnoće i postpartalno (17,18). Menopauzalne promjene imaju malen ili nikakav učinak na koncentraciju Lp(a) (2), dok je hormonsko nadomjesno liječenje u postmenopauzalnih žena može značajno smanjiti (19). U muškaraca koncentracija Lp(a) tijekom života ostaje relativno postojana (2).

Čimbenici vezani za životne navike

Tjelesna aktivnost ima minimalan ili nikakav utjecaj na koncentraciju Lp(a) (20). Prehrana siromašna ugljikohidratima, a bogata zasićenim masnim kiselinama (engl. *low carbohydrate/high fat diet*) pokazala je utjecaj na Lp(a) u vidu smanjenja koncentracije za približno 15% (21). Studije s dijetama kod kojih su zasićene masne

kiseline bile zamijenjene ugljikohidratima, mononezasićenim masnim kiselinama ili polinezasićenim masnim kiselinama, iako su konzistentno postizale smanjenje koncentracije LDL-K-a, imale su heterogene učinke na koncentraciju Lp(a). Samo su neke od tih studija postigle umjereno smanjenje koncentracije Lp(a), dok kod drugih nije bilo učinka ili je, pak, došlo do porasta koncentracije Lp(a) (22).

Čimbenici vezani za hormone

Hormoni štitnjače pokazuju utjecaj na Lp(a), kao i na cjelokupni lipidni profil. Kod hipertireoidizma koncentracija Lp(a) je smanjena. Liječenje klinički evidentnog, ali ne i supkliničkog hipertireoidizma, uzrokuje pogoršanje lipidnog profila, uključujući blago povećanje koncentracije Lp(a). Kod hipotireoidizma, pak, koncentracija Lp(a) je povećana. Liječenje hipotireoidizma, bilo klinički evidentnog bilo supkliničkog, dovodi do poboljšanja lipidnog profila, uključujući pad koncentracije Lp(a) (23).

Tijekom trudnoće koncentracija Lp(a) raste na približno dvostruko veće vrijednosti od onih prije trudnoće. Povišena koncentracija Lp(a) zadržava se više mjeseci postpartalno (17,18).

Utjecaj menopauze na Lp(a) je nikakav ili minimalan (2). Jedna studija pronašla je statistički značajne razlike u koncentracijama Lp(a) tijekom menopauzalne tranzicije. Koncentracija Lp(a) postigla je vršne vrijednosti tijekom kasnog perimenopauzalnog i postmenopauzalnog razdoblja. Međutim, te su razlike bile doista minimalne (24). S druge strane, jedna meta-analiza utjecaja hormonske nadomjesne terapije na komponente metaboličkog sindroma u postmenopauzalnih žena pokazala je da hormonska nadomjesna terapija postiže smanjenje serumske koncentracije Lp(a) za približno 25% (19).

Bolesti bubrega

Bolesti bubrega mogu imati velik utjecaj na koncentraciju Lp(a), što može doprinijeti kardiovaskularnom riziku u tih bolesnika.

Nije poznata niti jedna bolest toliko povezana s povišenim koncentracijama Lp(a) kao što je nefrotski sindrom. Jedna velika studija slučajeva i kontrola pokazala je kako je

koncentracija Lp(a) bila gotovo 5 puta veća u bolesnika s nefrotskim sindromom u odnosu na kontrole (medijan 29,8 nasuprot 6,4 mg/dL). Zanimljivo, studija je kao glavni uzrok identificirala genske varijacije. Naime, frekvencija nositelja izoformi apo(a) male molekularne mase bila je 1,5 puta veća u skupini s nefrotskim sindromom nego u kontrolnoj skupini (35,7% nasuprot 24,8%). Studija dovodi u pitanje i može li Lp(a) imati utjecaj na glomerularnu funkciju te utjecati na progresiju glomerularne bolesti. Osim navedenog uzroka povećane koncentracije Lp(a), studija kao još jedan uzrok navodi i povećanu aktivnost sinteze Lp(a) u jetri potaknutu velikim gubitkom proteina urinom, slično pretpostavljenom mehanizmu u bolesnika na kontinuiranoj ambulatornoj peritonealnoj dijalizi, kod kojih je koncentracija Lp(a) također povećana. Unutar skupine s nefrotskim sindromom nije pronađena korelacija između koncentracije Lp(a) i količine gubitka proteina urinom niti bubrežne funkcije (25).

Kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću, uključujući one na hemodijalizi ili kontinuiranoj ambulatornoj peritonealnoj dijalizi, koncentracije Lp(a) također su povećane i pokazuju inverznu korelaciju s GFR-om. Međutim, za razliku od nefrotskog sindroma, u ovom je slučaju to izolirano na nositelje izoformi apo(a) velike molekularne mase. Kod ovih bolesnika uzroci povećane koncentracije Lp(a) nisu razlike u frekvenciji izoformi apo(a) u odnosu na zdrave kontrole, već su neki od pretpostavljenih mehanizama smanjen katabolizam Lp(a) u bubregu i povećana sintetska aktivnost jetre uslijed gubitka proteina. Povećane koncentracije Lp(a) u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću zaslužuju pažnju jer mogu doprinositi velikom riziku za ASKVB u tih bolesnika. Ovo osobito vrijedi za bolesnike na kontinuiranoj ambulatornoj peritonealnoj dijalizi, kod kojih su koncentracije Lp(a) veće nego kod bolesnika na hemodijalizi (26–28).

Studija na bolesnicima s kroničnom bubrežnom bolešću stadija 5 (GFR <15 mL/min, engl. *end-stage renal disease*) pokazala je kako nakon transplantacije bubrega dolazi do normalizacije vrijednosti Lp(a), ali samo u nositelja velikih izoformi apo(a). Ta je studija još jednom pokazala kako uzrok povišene koncentracije Lp(a) u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću nisu genske varijacije i kako je efekt izoliran na nositelje velikih izoformi (29).

Bolesti jetre

Oštećenje jetrene funkcije u pravilu uzrokuje smanjenje koncentracije Lp(a), što je za očekivati ako uzmemo u obzir da se apo(a) sintetizira u jetri, a Lp(a) vjerojatno također sastavlja u jetri (30,31). Tako je Lp(a) u kombinaciji s jetrenim transaminazama predložen kao neinvazivni biomarker za fibrozu u bolesnika s NAFLD-om (32).

Studija o utjecaju transplantacije jetre na fenotipove apolipoproteina pokazala je kako praktički sav apo(a) potječe iz jetre i kako nakon transplantacije jetre fenotip apo(a) kod primatelja biva zamijenjen fenotipom davatelja, uz pripadajuću promjenu koncentracije Lp(a). Drugim riječima, ako je davatelj nosioc izoforme apo(a) velike molekularne mase, a primatelj nosioc izoforme male molekularne mase, nakon transplantacije primatelj počinje u graftu sintetizirati izoformu apo(a) velike molekularne mase i njegova koncentracija Lp(a) postaje niža u odnosu na vrijednosti prije transplantacije (33).

Upalna stanja

Razna kronična upalna stanja (npr. RA, SLE) povezana su s povišenim koncentracijama Lp(a) (34). Kada je riječ o RA-u, terapija tocilizumabom, inhibitorom IL-6-receptora, dovodi do reverzije povišenja koncentracije Lp(a). Serumaska koncentracija interleukina 6 viša je u ljudi s većim koncentracijama Lp(a), što upućuje na njegovu ulogu u regulaciji Lp(a). Transkriptomaska analiza bioptata jetre pokazala je korelaciju *in vivo* ekspresije *LPA* gena i tipičnih gena koji odgovaraju na IL-6. Molekularna analiza pokazala je kako tocilizumab inhibira ekspresiju mRNA-a i proteina s *LPA* lokusa induciranu interleukinom 6 u ljudskim hepatocitima (35,36).

Studija na bolesnicima u jedinicama intenzivne njege sa sepsom ili opsežnim opeklinama pokazala je kako kod ovih akutnih, životno ugrožavajućih stanja dolazi do naglog i prolaznog pada koncentracije Lp(a) (37).

U populacijskim studijama upala, koja je bila definirana povišenom serumskom koncentracijom CRP-a, dovela je do minimalnih povećanja koncentracije Lp(a) te nije utjecala na sposobnost za predviđanje IM-a niti ishemijske bolesti srca pomoću Lp(a) (38).

Lijekovi

Rezultati studija koje su ispitivale utjecaj terapije statinima na serumsku koncentraciju Lp(a) su heterogeni. Iako su neke studije pronašle blago povećanje koncentracije Lp(a) pri korištenju statina, druge studije nisu pronašle isti učinak. Meta-analiza iz 2022. godine zaključuje kako statini ne dovode do klinički značajnog povećanja koncentracije Lp(a) niti povećavaju rizik povezan s Lp(a) u bolesnika koji su pod povećanim rizikom za kardiovaskularnu bolest (39–42). Europsko društvo za aterosklerozu savjetuje da se statini ne izbjegavaju u bolesnika s povišenim Lp(a) jer dobrobit njihova korištenja daleko nadvisuje bilo kakve potencijalne rizike (2).

Kao što smo prethodno naveli, inhibitor IL-6-receptora tocilizumab uzrokuje smanjenje koncentracije Lp(a) i to za približno 30-40% (2,35,36).

Antiretroviralna terapija u HIV-pozitivnih bolesnika u studijama je dovodila do porasta koncentracije Lp(a) (43,44).

Povezanost Lp(a) s raznim kliničkim entitetima

U kontekstu primarne prevencije Lp(a) je povezan s više oblika kliničkih ishoda ASKVB-a (IM, *angina pectoris*/koronarna stenoza, IMU, stenoza karotidnih arterija, periferna arterijska bolest, zatajivanje srca), kao i sa stenozom aortalne valvule te sa smrtnošću od kardiovaskularnih uzroka i od svih uzroka. Serumaska koncentracija Lp(a) i *LPA score*, koji se definira kao broj naslijeđenih varijanti rs10455872 ili rs3798220, povezani su s rizikom za MACE (engl. *major adverse cardiovascular events*), definiran kao prvi slučaj IM-a, IMU-a ili koronarne revaskularizacije (PCI ili CABG). U kontekstu sekundarne prevencije Lp(a) je također bio povezan s rizikom za MACE (2).

Lp(a) i ASKVB

Postoji li kauzalna veza između Lp(a) i ASKVB-a?

Brojne studije, uglavnom mendelske randomizacijske, potvrđuju kauzalnu povezanost Lp(a) s ASKVB-om. U tim studijama genske varijante koje predviđaju visoku koncentraciju Lp(a), uključujući broj KIV-2 ponavljanja, izoforme apo(a) niske

molekularne mase određene brojem KIV-2 ponavljanja te pojedini SNP-ovi (osobito rs10455872 i rs3798220), bile su češće u pojedinaca s većom incidencijom i prevalencijom nepovoljnih kardiovaskularnih događaja (2).

S druge strane, kao što smo već naveli, česte varijante mjesta prekrajanja (engl. *splice site variants*) u KIV-2 regiji *LPA* lokusa 4733G>A i 4925G>A koje uzrokuju smanjenje koncentracije Lp(a) pokazale su kardioprotektivan učinak (12,13). Također, jedna genetska studija na finskoj populaciji pronašla je dvije rijetke varijante mjesta prekrajanja na *LPA* lokusu koje su varijante gubitka funkcije (engl. *loss of function*) te uzrokuju smanjene koncentracije Lp(a) i djeluju kardioprotektivno (45).

Je li povezanost između serumske koncentracije Lp(a) i ishoda ASKVB-a diskretna ili linearna?

Velika studija na *UK Biobank*-u pokazala je linearan odnos između serumske koncentracije Lp(a) i rizika za ASKVB, gdje se rizik kontinuirano povećava s porastom koncentracije čak i ispod postojećih pragova vrijednosti koji se koriste u kliničkoj praksi (16). Time se valjanost tih pragova dovodi u pitanje. Međutim, oni se još uvijek smatraju vrlo korisnim alatima u svakodnevnoj kliničkoj praksi (2).

Je li Lp(a) čimbenik rizika čak i pri niskim koncentracijama LDL-K-a?

JUPITER studija (engl. *Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) pokazala je da Lp(a) nosi rezidualni kardiovaskularni rizik neovisno o koncentraciji LDL-K-a, pa čak i u skupini kod koje je potentnom terapijom statinima postignuta vrlo niska koncentracija LDL-K-a (medijan 54 mg/dL) (46). Do istih zaključaka o rezidualnom kardiovaskularnom riziku koji uzrokuje povišena koncentracija Lp(a) dovele su i studije na bolesnicima u kontekstu sekundarne prevencije (39,47,48). Dakle, Lp(a) jest čimbenik rizika za kardiovaskularnu bolest neovisno o vrijednostima LDL-K-a.

Kako inkorporirati rizik za ASKVB povezan s Lp(a) u procjenu ukupnog rizika?

Dokument Europskog društva za aterosklerozu iz 2010. godine navodi poželjnu koncentraciju Lp(a) ispod 80.-og centila odnosno <50 mg/dL kao sekundarni prioritet nakon snižavanja LDL-K-a, iako naglašava kako je povezanost Lp(a) i rizika od kardiovaskularne bolesti kontinuirana i bez praga ili ovisnosti o LDL-K-u ili non-HDL-K-u (49). Dodatak koncentracije Lp(a) u algoritme za procjenu rizika blago doprinosi procjeni kardiovaskularnog rizika (50–52). Međutim, nasuprot procjeni relativnog rizika koji donosi Lp(a), neovisno o osnovnom (engl. *baseline*) apsolutnom riziku, Europsko društvo za aterosklerozu predlaže alternativni pristup, a to je procjena povećanja samog apsolutnog rizika koje donosi Lp(a). Drugim riječima, ako znamo da koncentracija Lp(a) od 100 mg/dL približno udvostručuje rizik za ASKVB, to povećanje rizika bit će veće za nekog tko ima podležeći rizik 20% (povećat će se na 40%) nasuprot nekome tko ima podležeći rizik 10% (povećat će se na 20%) (2).

U odsustvu odobrenih, specifičnih terapija za snižavanje koncentracije Lp(a) postavlja se pitanje koristi procjene rizika koji Lp(a) donosi. U iščekivanju takvih oblika terapije Europsko društvo za aterosklerozu preporučuje intenzivniju kontrolu drugih čimbenika rizika s rastućom koncentracijom Lp(a) i rastućim osnovnim rizikom. Također, iako još nemamo dostupnu specifičnu terapiju za snižavanje Lp(a), možemo procijeniti koliko su dodatno sniženje LDL-K-a, sniženje krvnog tlaka ili neka druga trenutno dostupna intervencija potrebni da umanju apsolutni rizik u onoj mjeri u kojoj ga je Lp(a) povećao. Tako, primjerice, cjeloživotno izlaganje koncentraciji Lp(a) većoj za 120 nmol/L nosi povećanje rizika za MACE koje je moguće poništiti cjeloživotnim smanjenjem LDL-K-a za približno 0,5 nmol/L (2).

Lp(a) i stenoza aortalne valvule

Vrijednosti Lp(a) pretpostavljene na temelju *LPA* genotipa povezane su s kalcifikacijom aortalne valvule. U prospektivnim analizama *LPA* genotip bio je povezan s incidentnom stenozom aortalne valvule i zamjenom aortalne valvule. U cjelogenomskim asocijacijskim studijama SNP rs10455872 postigao je GWS (engl. *genome-wide significance*) za prisutnost kalcifikacije aortalne valvule (53).

Visoka koncentracija Lp(a) osobito je utjecajan čimbenik rizika za kalcifikaciju aortalne valvule u mlađih pojedinaca. Naime, u jednoj je studiji kod pojedinaca u dobi 45-54 godine koji su iznad 80.-og centila koncentracije Lp(a) prevalencija kalcifikacije aortalne valvule bila 15,4%, nasuprot 4,3% u pojedinaca ispod 80.-og centila koji pripadaju istoj dobnoj kategoriji (54).

Također, smatra se da visoka koncentracija Lp(a) promovira i progresiju stenozе aortalne valvule, a ne samo njezinu inicijaciju. Međutim, nije izgledno da terapija snižavanja koncentracije Lp(a) može obustaviti progresiju prema klinički evidentnoj stenozі nakon što je kalcifikacija valvule već započeta, jer kalcificirana valvula teži prema daljnjoj kalcifikaciji (54).

Obilje genetičkih dokaza ukazuje na kauzalnu vezu između Lp(a) i stenozе aortalne valvule, slično onomu što smo naveli za kauzalnu vezu Lp(a) i ASKVB-a (2).

Lp(a) i moždani udar

ARIC studija (engl. *Atherosclerosis Risk in Communities*) pronašla je povezanost visoke koncentracije Lp(a) s rizikom za MU u pojedinaca bez atrijske fibrilacije. Među pojedincima bez AF-a u osobnoj anamnezi rizik za MU bio je za 42% veći u onih s koncentracijom Lp(a) >50 mg/dL u odnosu na one s koncentracijom ≤10 mg/dL. Studija nije pronašla povezanost Lp(a) s rizikom od AF-a niti kardioembolijskog MU-a (55).

Uz to, jedna je velika mendelska randomizacijska studija pronašla povezanost *LPA* genotipa s rizikom od MU-a velikih arterija, ali ne i s rizikom od MU-a malih arterija. Korištenjem IVW (engl. *inverse variance weighted*) metode pronađeno je da genetički predviđeno povećanje koncentracije Lp(a) za jednu standardnu devijaciju donosi značajno povećanje rizika za MU velikih arterija (OR 1,20; 95% CI: 1,11–1,30) (56).

BIOSIGNAL studija (engl. *Biomarker Signature of Stroke Aetiology*) pronašla je povišenu koncentraciju Lp(a) kao čimbenik rizika za MU velikih arterija. Za pojedince mlađe od 60 godina s koncentracijom Lp(a) >100 nmol/L OR za MU velikih arterija bio je 4,04 (95% CI: 1,73–9,43). Također, koncentracija Lp(a) >100 nmol/L bila je povezana s povećanim rizikom od rekurentnih cerebrovaskularnih događaja (MU ili TIA) u pojedinaca koji su bili mlađi od 60 godina ili imali evidentnu etiologiju MU-a velikih arterija ili, pak, nisu imali AF (57).

Lp(a) i periferna arterijska bolest

Jedna cjelogenomska asocijacijska studija pronašla je 19 lokusa povezanih s povećanim rizikom za perifernu arterijsku bolest. Od svih pronađenih lokusa upravo je *LPA* lokus nosio najveći rizik za razvoj periferne arterijske bolesti (OR 1,25; 95% CI: 1,22–1,30) (58). U populacijskim studijama povećana koncentracija Lp(a) i izoforme apo(a) niske molekularne mase bile su povezane s povećanim rizikom od periferne arterijske bolesti, a već spomenuti SNP rs10455872 sa smanjenim pedobrahijalnim indeksom (59).

Lp(a) i venska tromboembolija

Glikoprotein apo(a), koji je sastavni dio čestice Lp(a), pokazuje visok stupanj strukturalne homologije s plazminogenom. Pretpostavlja se kako postoji kompeticija između apo(a) i plazminogena za vezanje na fibrin te da apo(a) inhibira tkivni aktivator plazminogena, a time i proces fibrinolize (60). Studije pokazuju kako bi Lp(a) mogao predisponirati za trombozu. Međutim, to se uglavnom odnosi na trombozu u arterijskom stablu na podlozi aterosklerotskog procesa, koji je trenutno glavna prepoznata posljedica djelovanja Lp(a) (61). Nalaže se pitanje je li Lp(a) čimbenik rizika za vensku tromboemboliju.

Jedna mendelska randomizacijska studija iz 2012. godine pronašla je kako ni drugi ni treći tercil u usporedbi s prvim tercilom koncentracije Lp(a) nisu imali povećan rizik za vensku trombozu. Također, ni tercili broja KIV-2 ponavljanja nisu bili povezani s rizikom za vensku trombozu. Međutim, pronađen je povećan rizik za vensku trombozu kod koncentracija Lp(a) iznad 95.-og centila te kod broja KIV-2 ponavljanja ispod 6.-og centila. Zaključak studije bio je da Lp(a) primarno promovira ateroskleroza, a ne vensku trombozu (62).

Novija mendelska randomizacijska studija iz 2016. godine ponovno je ispitala tu hipotezu te je, slično prethodnoj studiji, pronašla tek blago povećan rizik za vensku tromboemboliju kod ekstremno visokih koncentracija Lp(a) >100 mg/dL u usporedbi s koncentracijama <5 mg/dL (OR 1,33; 95% CI: 1,06–1,69) (63).

Mendelske randomizacijske studije, dakle, ne podržavaju kauzalnu vezu između koncentracije Lp(a) i venske tromboembolije (62–64). Uzevši sve navedeno u obzir,

Europsko društvo za aterosklerozu zaključuje kako Lp(a) nije čimbenik rizika za vensku tromboemboliju (2).

Mehanizmi patogenosti Lp(a)

Lp(a) je lipoprotein sličan LDL-u, ali s mnogo manjim brojem cirkulirajućih čestica. Međutim, pokazalo se kako bi utjecaj Lp(a) na kardiovaskularni rizik relativno na broj cirkulirajućih čestica mogao biti veći od utjecaja LDL-a. Iz toga se rađaju pretpostavke kako patogeni učinak Lp(a) možda nije samo uslijed akumulacije kolesterolskog sadržaja Lp(a) u arterijskim stijenkama, već i zbog strukturalne sličnosti apo(a) i plazminogena (65). Ovome u prilog možda govori i činjenica da su genetske studije pokazale kako utjecaj Lp(a) na smrtnost od kardiovaskularnih bolesti i od svih uzroka nadmašuje utjecaj kolesterolskog sadržaja tih čestica te se ne ostvaruje kroz samu koncentraciju Lp(a), već kroz korespondirajući nizak broj KIV-2 ponavljanja (66).

Koristeći slikovne metode, jedna je studija pokazala kako pojedinci s povećanom koncentracijom Lp(a) imaju veći stupanj arterijske upale i migracije monocita u arterijske stijenske, što je posredovano oksidiranim fosfolipidima koji se nalaze na česticama Lp(a) (67). Druga studija pronašla je poveznicu između Lp(a) i brže progresije kalcifikacije koronarnih arterija (68). Još jedna studija pronašla je poveznicu između povećane koncentracije Lp(a) i brže progresije aterosklerotskih plakova s nekrotičnom srži u koronarnim arterijama, što može objasniti povezanost Lp(a) i visokog rezidualnog rizika za IM (69).

Što se tiče stenoze aortalne valvule, potvrđeno je kako Lp(a) potiče kalcifikaciju valvule i progresiju bolesti. Mehanizam djelovanja Lp(a) na razvoj i progresiju stenoze aortalne valvule je indukcija ekspresije proinflamatornih i promineralizacijskih gena u intersticijskim stanicama valvule. U mehanizam su uključeni i oksidirani fosfolipidi (70), čiji je jedan od glavnih nosača upravo Lp(a), te proteini koje Lp(a) transportira. Primjer takvog proteina je autotaksin, koji transformira lizofosfatidilkolin u lizofosfatidnu kiselinu. Autotaksin i lizofosfatidna kiselina zatim potiču upalu i kalcifikaciju valvule (71–73).

Povećana aktivnost glikolize u stanicama endotela arterijske stijenske, kao posljedica stimulacije stanica oksidiranim fosfolipidima koji se nalaze na česticama Lp(a),

predložena je kao pokretač upale koju čine povećana migracija i adhezija monocita. Time je identificiran još jedan potencijalni terapijski cilj za smanjenje upalnog stanja u bolesnika s kardiovaskularnom bolešću (74).

Za oksidirane fosfolipide pokazano je i da induciraju ekspresiju regulatornih gena za osteoblastične procese u intersticijskim stanicama srčanih valvula, čime su uključeni u patogenezu stenoze aortalne valvule (54).

Određivanje serumske koncentracije Lp(a) u kliničkoj praksi

Kome je potrebno?

Smjernice za upravljanje dislipidemijama Europskog kardiološkog društva i Europskog društva za aterosklerozu iz 2019. godine preporučuju mjerenje koncentracije Lp(a) barem jednom u životu. Naglašavaju kako je to mjerenje osobito korisno za identifikaciju pojedinaca s ekstremno visokim Lp(a) (≥ 180 mg/dL ili ≥ 430 nmol/L), koji imaju vrlo visok rizik za ASKVB, te za reklasifikaciju pojedinaca koji su na granici između umjerenog i visokog rizika (75). Slično tomu, smjernice Kanadskog kardiovaskularnog društva iz 2021. godine preporučuju mjerenje koncentracije Lp(a) jednom u životu i to prilikom uzimanja prvog lipidograma. Za bolesnike u kontekstu primarne prevencije s koncentracijom Lp(a) > 50 mg/dL ili > 100 nmol/L preporučuju raniju i intenzivniju modifikaciju drugih čimbenika rizika (76).

Preporuke za određivanje i liječenje povišenog Lp(a) hrvatskih stručnjaka iz 2024. godine također navode kako mjerenje Lp(a) treba uključiti u početni lipidni profil te da Lp(a) treba izmjeriti svakoj osobi bar jednom u životu. Mjerenje Lp(a) osobito treba učiniti u kontekstu sekundarne prevencije kod bolesnika sa simptomatskim ASKVB-om ili progresijom bolesti unatoč dobro kontroliranom LDL-K-u i drugim čimbenicima rizika te kod bolesnika s obiteljskom hiperkolesterolemijom. Vrijednosti Lp(a) treba izražavati kao molarnu koncentraciju, a povišenim vrijednostima smatraju se one iznad 100-125 nmol/L, na što valja upozoravati kliničare. Predlaže se da se mjerenje Lp(a) zasada obavlja u kliničkim bolničkim centrima i kliničkim bolnicama te da se pretraga učini lako dostupnom u informatičkim sustavima tih ustanova. Kod pronađene povišene vrijednosti Lp(a) treba pružiti pregled specijalista te obiteljsko savjetovanje i ponuditi kaskadno testiranje bliskim srodnicima indeksnog bolesnika. Treba promicati

korištenje MKB kodova za povišeni Lp(a) i obiteljsku anamnezu povišenog Lp(a). Potrebno je uključiti Lp(a) u procjenu rizika i svim bolesnicima s povišenom koncentracijom Lp(a) procijeniti ukupni rizik za ASKVB. Nadalje, potrebno je savjetovati bolesnika o čimbenicima rizika vezanim za ponašanje i koristiti lijekove za druge čimbenike rizika kada je to potrebno. Predloženo je i uspostavljanje kliničkog registra bolesnika s izrazito visokim vrijednostima Lp(a). Valja surađivati s udrugama bolesnika te raditi na podizanju svjesnosti o problemu visokog Lp(a), i to kod osiguravatelja, Ministarstva zdravstva te društva u cijelosti (77).

Ponovljena mjerenja u odrasloj dobi uglavnom nisu potrebna (41), osim eventualno zbog okolnosti koje mogu znatno utjecati na koncentraciju Lp(a), npr. bolesti bubrega ili jetre, transplantacije jetre, akutnih upalnih stanja ili trudnoće (2).

Mjerenje Lp(a) u mladosti (prije 20. godine života) razumno je kod obiteljske anamneze povišene koncentracije Lp(a) ili ranog nastupa kliničkih ishoda ASKVB-a te kod klinički suspektne ili genetski potvrđene obiteljske hiperkolesterolemije. Također, obrnuto kaskadno testiranje roditelja čija djeca imaju povišenu koncentraciju Lp(a) je smisleno. Osim toga, mjerenje Lp(a) u mladosti može biti razumno i kod osobne anamneze IMU-a (78,79).

Doduše, iako je pronađena veza između Lp(a) i rekurentnog IMU-a, nije pronađena veza s incidentnim IMU-om s nastupom u dječjoj dobi (80). Stoga, postavlja se pitanje koliko je Lp(a) važan čimbenik u primarnoj prevenciji IMU-a s nastupom u dječjoj dobi te je li možda korisniji u sekundarnoj prevenciji (78).

Valja imati na umu kako koncentracija Lp(a) do otprilike 5. godine života dosegne približne vrijednosti kakve će biti i u odrasloj dobi. Ipak, one se mogu nastaviti povećavati do odrasle dobi. Stoga, kada se Lp(a) mjeri u dječjoj dobi, mogu biti potrebna kasnija ponovna mjerenja (2).

Problemi u mjerenju Lp(a)

U idealnim uvjetima laboratoriji bi u mjerenju koncentracije Lp(a) trebali koristiti monoklonalna protutijela za jedinstven epitop na apo(a) koji se ne ponavlja. Tako bi se svaka čestica Lp(a) "brojala" samo jednom, a rezultat bi se izražavao u nmol/L. Međutim, u praksi se uglavnom koriste poliklonalna protutijela koja prepoznaju različite

epitope na apo(a), što može dovesti do precjenjivanja odnosno podcjenjivanja koncentracije Lp(a) ovisno o prisutnosti izoformi apo(a) velike odnosno male molekularne mase (2). Međutim, razlike u fenotipu apo(a) ne objašnjavaju u potpunosti razlike u sustavnim greškama testova različitih proizvođača te su potrebna daljnja nastojanja oko harmonizacije testova (81). Preporuka je da laboratoriji u nalaze uključe naziv korištenog testa kako bi se mogle pokušati objasniti potencijalne diskrepancije u kasnijem praćenju vrijednosti Lp(a) u bolesnika (2).

Uz to, rezultati metoda koje koriste poliklonalna protutijela ne mogu se direktno izražavati kao molarna koncentracija (nmol/L), već se moraju izražavati u obliku masene koncentracije (mg/dL) ili aproksimirati kao molarna koncentracija usporedbom s referentnim metodama koje su neovisne o veličini izoformi apo(a) (2).

Iako se korištenjem faktora u vrijednosti između 2,0 i 2,5 za konverziju iz masene u molarnu koncentraciju (mg/dL u nmol/L) mogu dobiti približno valjane vrijednosti, preporučljivo je izbjegavati korištenje takvog standardnog faktora (2).

Problemi u mjerenju vrijednosti Lp(a) i potencijalne razlike u rezultatima između različitih testova dovode u pitanje valjanost kliničkih pragova vrijednosti za stratifikaciju rizika. Jedna je od opcija definiranje pragova vrijednosti specifičnih za svaku vrstu testa, kao što postoje za mjerenje troponina. Europsko društvo za aterosklerozu preporučuje korištenje praga <30 mg/dL (<75 nmol/L) za "isključivanje" rizika vezanog uz Lp(a) te >50 mg/dL (>125 nmol/L) za "uključivanje" rizika. U tom slučaju vrijednosti između 30 i 50 mg/dL (75-125 nmol/L) smatraju se "sivom zonom" i relevantne su u stratifikaciji rizika (2).

Kada se mjeri LDL-K, u rezultat je uključen i kolesterol sadržan u česticama Lp(a), koji se ne može odvojiti od onoga sadržanog u česticama LDL-a. LDL-K se može korigirati za Lp(a)-kolesterol tako da se od LDL-K-a oduzme koncentracija Lp(a) pomnožena s faktorom 0,3. Taj faktor predstavlja pretpostavljeni udio kolesterola u masi Lp(a). Međutim, budući da su varijacije u udjelu kolesterola u ukupnoj masi Lp(a) prevelike, Europsko društvo za aterosklerozu ne preporučuje korekciju LDL-K-a za Lp(a)-kolesterol. Iznimka su bolesnici s klinički suspektnom obiteljskom hiperkolesterolemijom i povišenom koncentracijom Lp(a), kod kojih takva korekcija LDL-K-a može olakšati postavljanje dijagnoze te omogućiti da se izbjegne gensko testiranje. Također, budući da je *LPA* lokus prepoznat kao uzrok rezistencije na statine

i Lp(a)-kolesterol se smatra frakcijom LDL-K-a koja je rezistentna na terapiju statinima, korekcija LDL-K-a za Lp(a)-kolesterol može pomoći u razlikovanju bolesnika koji doista imaju smanjen odgovor na statine od onih kod kojih je uzrok refraktarnosti LDL-K-a na terapiju statinima zapravo povišena koncentracija Lp(a) (2).

Naposlijetku, valja napomenuti kako je mjerenje serumske koncentracije Lp(a) dovoljno za procjenu rizika povezanog s Lp(a) te nije potrebno gensko testiranje u vidu genotipizacije, izračuna poligenskog rizika ili određivanja fenotipa izoformi apo(a) (2).

Je li uzorke za mjerenje serumske koncentracije Lp(a) potrebno uzimati natašte?

Velike populacijske studije pokazale su kako nema značajne razlike u rezultatima mjerenja serumske koncentracije Lp(a) između uzimanja uzoraka natašte i nakon normalnog unosa hrane. Također, uzimanje uzoraka nakon normalnog unosa hrane nije utjecalo na sposobnost predviđanja rizika za IM ili ishemijsku bolest srca pomoću Lp(a). Značaj ovoga je u tome što olakšava uzimanje uzoraka i može potaknuti veći broj ljudi na testiranje (38). Doduše, budući da se mjerenje Lp(a) preporučuje učiniti prilikom uzimanja prvog lipidograma, a za mjerenje koncentracije triglicerida uzorci se obično uzimaju natašte, pitanje je koliko to doista olakšava postupak.

Utječu li upalna stanja na mjerenje serumske koncentracije Lp(a)?

Prethodno spomenutu studiju već smo citirali u kontekstu utjecaja upale na koncentraciju Lp(a), kada smo rekli da je upala minimalno utjecala na rezultate mjerenja te nije utjecala na sposobnost za predviđanje rizika za IM ili ishemijsku bolest srca pomoću Lp(a) (38). Prema tome, vrijednost Lp(a) dobivena mjerenjem za vrijeme upalnog stanja vjerojatno se može smatrati pouzdanom, pogotovo ako se vrijednost ne nalazi blizu definiranih pragova vrijednosti za procjenu rizika. Treba napomenuti da se u navedenoj studiji upala definirala kao vrijednost CRP-a >10 mg/dL i da se ovo obrazloženje ne odnosi na akutna životno ugrožavajuća stanja poput sepse ili opeklina, kod kojih dolazi do naglog, prolaznog pada koncentracije Lp(a) (37).

Terapijski pristup bolesniku s povišenim Lp(a)

Trenutno nema odobrene specifične terapije za snižavanje koncentracije Lp(a), iako je više takvih oblika terapije u razvoju i daje obećavajuće rezultate. U iščekivanju takve terapije potrebno je bolesnicima s povišenom koncentracijom Lp(a) pružiti ranu i intenzivnu modifikaciju drugih čimbenika rizika: LDL-K-a, krvnog tlaka, glukoze u krvi i faktora povezanih sa životnim navikama. Time treba nastojati sniziti rizik od ASKVB-a dovoljno da bi se nadoknadilo za povećan rizik povezan s Lp(a) (2).

Statini

Iako se pokazalo kako statini mogu blago povećati koncentraciju Lp(a) (40,41), njihova upotreba ne treba se izbjegavati u pojedinaca s povećanom koncentracijom Lp(a) jer prednosti njihova korištenja daleko nadmašuju potencijalni rizik od mogućeg blagog povećanja njegove koncentracije (2). Dapače, jedna je meta-analiza pokazala kako statini ne uzrokuju klinički značajno povećanje koncentracije Lp(a) i ne utječu na rizik za kardiovaskularnu bolest povezan s Lp(a) (42).

Afereza lipoproteina

Afereza lipoproteina je invazivna metoda, vremenski opterećujuća i skupa, ali vrlo je učinkovita u snižavanju koncentracije Lp(a) i smanjenju incidencije nepovoljnih kardiovaskularnih događaja u bolesnika s povišenom koncentracijom Lp(a) (82,83). Iako zahtijeva značajan angažman bolesnika i kliničara, studija na francuskoj kohorti oboljelih od obiteljske hiperkolesterolemije pokazala je veoma visoku dugoročnu suradljivost bolesnika, što je važno za uspjeh terapije (84). Ovu metodu treba razmotriti u bolesnika s vrlo visokim koncentracijama Lp(a) i progresivnim ASKVB-om unatoč optimalnoj terapiji i modifikaciji ostalih čimbenika rizika (2).

PCSK9 inhibitori

PCSK9 inhibitori (engl. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) postižu umjereno smanjenje koncentracije Lp(a), ali nisu specifična terapija za snižavanje Lp(a) te nisu

registrirani za tu svrhu. Međutim, studije su pokazale veće smanjenje rizika kod većih osnovnih koncentracija Lp(a) (85,86). Stoga, valja imati na umu da kod bolesnika s visokim koncentracijama Lp(a) korištenje PCSK9 inhibitora može dati bolje rezultate u smislu smanjenja kardiovaskularnog rizika.

Niacin

Iako terapija niacinom, uz pad koncentracija LDL-K-a i triglicerida te rast koncentracije HDL-C-a, dovodi do blagog pada koncentracije Lp(a), njegova upotreba nije preporučljiva zbog izostanka poboljšanja kliničkih ishoda i povećanja rizika od ozbiljnih nuspojava (87,88).

Acetilsalicilna kiselina

Upotreba acetilsalicilne kiseline u sekundarnoj prevenciji ishemijskih događaja dobro je utemeljena. Međutim, njezino korištenje u kontekstu primarne prevencije u posljednjih je nekoliko desetljeća postalo kontroverzno. Razlog tomu je tek umjerena dobrobit u primarnoj prevenciji IM-a i MU-a, uz povećan rizik krvarenja u općoj populaciji. Međutim, dio populacije s povišenom koncentracijom Lp(a) mogao bi biti iznimka. Acetilsalicilna kiselina mogla bi u toj skupini posredovati korist pretpostavljenim mehanizmom atenuacije aterotrombotskog procesa, ali možda i izravnim snižavanjem serumske koncentracije Lp(a) putem smanjenja ekspresije mRNA-a tijekom sinteze apo(a) u hepatocitima (89).

Nekoliko randomiziranih kontroliranih studija do sada je analizirano kako bi se ispitao učinak acetilsalicilne kiseline na rizik za kardiovaskularnu bolest u pojedinaca s povišenim koncentracijama Lp(a). Jedna od tih studija je *Womens Health Study*, velika studija primarne prevencije kardiovaskularnih i malignih bolesti u žena. *Post hoc* analiza ove studije pokazala je kako u žena s koncentracijom Lp(a) <65 mg/dL niske doze acetilsalicilne kiseline (100 mg svaki drugi dan) nasuprot placebo nisu značajno smanjile rizik za kardiovaskularne događaje (definirane kao IM, IMU ili smrt od kardiovaskularnog uzroka) tijekom razdoblja od 9,9 godina. S druge strane, analiza podskupine nositeljica varijante rs3798220 (medijan koncentracije Lp(a) 79,5 mg/dL za heterozigote, a 153,9 mg/dL za homozigote) pokazala je značajno smanjenje rizika

u odnosu na placebo (HR 0,44; 95% CI: 0,20–0,94). U placebo skupini nositeljice navedene varijante imale su dvostruko veći rizik za kardiovaskularne događaje od ispitanica koje nisu nosile tu varijantu (HR prilagođen za dob 2,21; 95% CI: 1,39–3,52). Upotrebom acetilsalicilne kiseline taj je rizik kod nositeljica varijante bio poništen, odnosno bio je više nego dvostruko umanjen (HR prilagođen za dob 0,44; 95% CI: 0,20–0,94). Apsolutno smanjenje rizika u toj skupini iznosilo je 2,69%. Među ispitanicama bez varijante rs3798220, pak, rizik nije bio značajno smanjen. Ovi rezultati ukazuju na moguću veliku dobrobit korištenja acetilsalicilne kiseline u primarnoj prevenciji kod pojedinaca s ekstremno visokim koncentracijama Lp(a). Međutim, jedan od nedostatak ove analize jest taj što je u podskupini nositeljica navedene varijante bilo samo 19 ispitanica s kardiovaskularnim događajima (90). Ovo je tek jedna od nekoliko objavljenih analiza i studija koje upućuju na moguću dobrobit korištenja acetilsalicilne kiseline u bolesnika s visokim Lp(a) (91–93).

Europsko društvo za aterosklerozu ne preporučuje ciljanu upotrebu acetilsalicilne kiseline utemeljenu na vrijednostima Lp(a), već savjetuje da se ona razmotri u pojedinaca koji imaju druge indikacije za njezinu upotrebu (vrlo visok kardiovaskularni rizik i nizak rizik za krvarenje) (2). Međutim, pitanje koristi acetilsalicilne kiseline u smanjenju kardiovaskularnog rizika kod pojedinaca s visokim koncentracijama Lp(a) nije tako jednostavno, pogotovo u svjetlu recentnih studija i analiza. Dapače, mogao bi biti slučaj da postoji ozbiljna korist od acetilsalicilne kiseline u primarnoj prevenciji kod pojedinaca s visokim Lp(a), osobito u iščekivanju novih oblika terapije usmjerenih specifično na smanjenje njegove serumske koncentracije. Postoji potreba za randomiziranim kontroliranim studijama koje bi proučavale učinak acetilsalicilne kiseline na ishode ASKVB-a u kontekstu primarne prevencije kod pojedinaca s umjerenim kardiovaskularnim rizikom.

Novi oblici terapije za smanjenje koncentracije Lp(a)

U razvoju su specifični oblici terapije za smanjenje koncentracije Lp(a) koji su usmjereni na sintezu apo(a) u hepatocitima, a koriste tehnologije *antisense* oligonukleotida (engl. *antisense oligonucleotide*, ASO) ili male interferirajuće RNA-e (engl. *small interfering RNA*, siRNA). Kod obje tehnologije lijek je konjugiran N-acetilgalaktozaminom koji se veže za asijaloglikoproteinske receptore u hepatocitima,

gdje na taj način koncentrira lijek (bilo ASO bilo siRNA). N-acetilgalaktozamin se raspada i oslobađa lijek koji interferira sa sintezom apo(a) mehanizmom degradacije mRNA-e (94). Svi lijekovi koje ćemo navesti primjenjuju se supkutanim injekcijama, uz iznimku jednog peroralnog lijeka.

Pelacarsen (prethodno zvan TQJ230 i AKCEA-APO[a]LRx) pripada skupini ASO-ova i postigao je veoma obećavajuće rezultate u dosadašnjim kliničkim ispitivanjima. Primjenom pelacarsena uspješno se postiže smanjenje koncentracije Lp(a) ovisno o dozi. U fazi 2 ispitivanja intervencija pelacarsenom u tjednoj dozi od 20 mg dovela je do smanjenja koncentracije Lp(a) za 80% u periodu od 6 mjeseci od početka primjene, bez ozbiljnih nuspojava (95). U tijeku je faza 3 ispitivanja koja ispituje utjecaj snižavanja koncentracije Lp(a) pelacarsenom na kardiovaskularne događaje u bolesnika s prethodno utvrđenom kardiovaskularnom bolešću i povišenom koncentracijom Lp(a). Studija je započela u prosincu 2019. godine, a njezin dovršetak se očekuje u svibnju 2025. godine (96).

Olpasiran (prethodno zvan AMG 890) je lijek iz siRNA skupine. U fazi 2 ispitivanja nakon 36 tjedana postignuto je smanjenje medijana koncentracije Lp(a) za 97,5% u skupini s dozom od 225 mg svakih 12 tjedana i 96,9% u skupini s dozom od 225 mg svaka 24 tjedna. Studija je pokazala kako se olpasiran dobro tolerira i kako bi se učinkovito smanjenje Lp(a) moglo postići i manje učestalom primjenom lijeka (97). U tijeku je faza 3 ispitivanja usmjerena na proučavanje učinka lijeka na kardiovaskularnu bolest u bolesnika s utvrđenim ASKVB-om i povišenom koncentracijom Lp(a). Očekivani završetak studije je u prosincu 2026. godine (98).

Još jedan lijek iz skupine siRNA-e jest zerlasiran (SLN360). U fazi 1 ispitivanja zerlasiran bio je dobro toleriran i postignuto je smanjenje koncentracije Lp(a) ovisno o dozi. Nakon primjene jednokratne doze od 600 mg postignuto je maksimalno smanjenje medijana koncentracije Lp(a) od 98%. Nadir vrijednosti postignut je u periodu između 30 i 60 dana od primjene, a nakon 150 dana od primjene medijan koncentracije Lp(a) bio je za 80% manji (99). U tijeku je faza 2 ispitivanja koja proučava sigurnost primjene, tolerabilnost i učinkovitost ovog lijeka u pojedinaca s visokim rizikom za ASKVB i povišenom koncentracijom Lp(a). Očekivani završetak studije je u lipnju 2024. godine (100).

Lepodisiran (LY3819469) je najnoviji lijek u razvoju. Radi se o još jednom lijeku iz siRNA skupine. U fazi 1 ispitivanja postignuto je veliko smanjenje koncentracije Lp(a) ovisno o dozi, uz dobru tolerabilnost. Nakon jednokratne doze od 608 mg postignuto je maksimalno smanjenje medijana koncentracije Lp(a) od 97%. Nakon 337 dana učinak je bio najvećim dijelom očuvan, s medijanom koncentracije Lp(a) manjim za 94% u odnosu na početnu vrijednost (94). Faza 2 ispitivanja je u tijeku i očekuje se da će završiti u listopadu 2024. godine (101). U tijeku je i još jedno ispitivanje faze 1 koje ispituje farmakokinetiku, sigurnost i tolerabilnost novog lijeka u ispitanika s normalnom i onih s oštećenom bubrežnom funkcijom (102).

U razvoju je i muvalaplin (LY3473329) koji se, za razliku od svih prethodno navedenih lijekova, primjenjuje peroralno i koji ima sasvim različit mehanizam od prethodno opisanih lijekova. On djeluje tako da svojim vezanjem na *kringle* 7 i 8 domene sprječava kovalentno vezanje između apo(a) i apoB-100 dijela čestice LDL-a i time inhibira sastavljanje čestica Lp(a). U fazi 1 ispitivanja postignuto je maksimalno smanjenje medijana koncentracije Lp(a) od 65%. Studija nije pronašla probleme u sigurnosti ili tolerabilnosti te nije pronađeno da lijek utječe na plazminogen, koji pokazuje visok stupanj homologije s apo(a) (103). Studija faze 2 koja je ispitivala sigurnost i učinkovitost lijeka u pojedinaca s visokim rizikom za kardiovaskularne događaje dovršena je u ožujku 2024. godine, ali rezultati u trenutku izrade ovog diplomskog rada nisu još objavljeni (104).

Koliko bi trebalo sniziti Lp(a) da bi se postigla klinička korist?

Jedna populacijska studija procijenila je kako bi se koncentracija Lp(a) trebala smanjiti za 50 mg/dL odnosno 99 mg/dL (približno 105 i 212 nmol/L) kako bi se kardiovaskularni rizik smanjio za 20% odnosno 40% u kratkoročnom (oko 5 godina) kontekstu sekundarne prevencije (47). Međutim, čak i manja promjena koncentracije Lp(a) tijekom duljeg perioda vjerojatno značajno utječe na kardiovaskularni rizik (12).

Također, jedna je mendelska randomizacijska studija procijenila kako bi se koncentracija Lp(a) trebala smanjiti za 65,7 mg/dL kako bi se postiglo smanjenje kardiovaskularnom riziku slično onomu koje se postiže smanjenjem koncentracije LDL-K-a za 1 mmol/L (105). Druga je, pak, mendelska randomizacijska studija procijenila kako bi se za sličan učinak koncentracija Lp(a) trebala smanjiti za 100 mg/dL (106).

Odgovor na ovo pitanje zasad se oslanja na procjene takvih studija. Iščekuju se rezultati Lp(a)HORIZON i OCEAN(a) istraživanja koja proučavaju učinak specifične terapije za snižavanje koncentracije Lp(a) na kardiovaskularni rizik u ispitanika s povećanim koncentracijama Lp(a) (96,98).

Još je manje poznato koliko bi smanjenje koncentracije Lp(a) bilo potrebno za kliničku korist kod stenoze aortalne valvule. Potrebe su randomizirane kontrolirane studije koje bi proučavale ovo pitanje, osobito s obzirom na to da je stenoza aortalne valvule praktički posljednja velika kardiovaskularna bolest bez terapije usmjerene na usporavanje progresije. Izazov predstavlja odabir prikladnih ispitanika i mjera ishoda (2).

Zaključak

Lp(a) je većinski genski uvjetovan čimbenik rizika s dobro utvrđenom kauzalnom vezom s ASKVB-om i stenozom aortalne valvule. Visoka koncentracija Lp(a) zahvaća velik udio opće populacije i nosi značajan rezidualni kardiovaskularni rizik, ali dobiva se dojam kako je svjesnost o njegovoj važnosti relativno niska među liječnicima. Budući da još nema odobrene specifične terapije za snižavanje koncentracije Lp(a), iščekuju se rezultati studija koje istražuju učinkovitost obećavajućih novih lijekova. Do tada preporučuje se mjeriti Lp(a) svakoj osobi barem jedanput u životu bez suviše dvojbi i pitanja.

Zahvale

Hvala mojem mentoru i drugim mojim nastavnicima, mojoj supruzi, mojoj obitelji i mojim prijateljima.

Literatura

1. Berg K. A NEW SERUM TYPE SYSTEM IN MAN—THE Lp SYSTEM. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1963;59(3):369–82. doi: 10.1111/j.1699-0463.1963.tb01808.x
2. 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. *Eur Heart J*. 2022 Oct 14;43(39):3925–46. doi: 10.1093/eurheartj/ehac361
3. Schmidt K, Noreen A, Kronenberg F, Utermann G. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *J Lipid Res*. 2016 Aug;57(8):1339–59. doi: 10.1194/jlr.R067314
4. Santonastaso A, Maggi M, De Jonge H, Scotti C. High resolution structure of human apolipoprotein (a) kringle IV type 2: beyond the lysine binding site. *J Lipid Res*. 2020 Dec 1;61(12):1687–96. doi: 10.1194/jlr.RA120001023
5. White AL, Guerra B, Wang J, Lanford RE. Presecretory degradation of apolipoprotein [a] is mediated by the proteasome pathway. *J Lipid Res*. 1999 Feb;40(2):275–86. doi: 10.1016/S0022-2275(20)33367-8
6. Chan DC, Watts GF, Coll B, Wasserman SM, Marcovina SM, Barrett PHR. Lipoprotein(a) Particle Production as a Determinant of Plasma Lipoprotein(a) Concentration Across Varying Apolipoprotein(a) Isoform Sizes and Background Cholesterol-Lowering Therapy. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis*. 2019 Mar 22;8(7):e011781. doi: 10.1161/JAHA.118.011781
7. 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
8. Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, Lackner C, Chiesa G, Hobbs HH. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. *J Clin Invest*. 1992 Jul;90(1):52–60. doi: 10.1172/JCI115855

9. Perombelon YF, Soutar AK, Knight BL. Variation in lipoprotein(a) concentration associated with different apolipoprotein(a) alleles. *J Clin Invest.* 1994 Apr;93(4):1481–92. doi: 10.1172/JCI117126
10. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, Goel A, Heath SC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med.* 2009 Dec 24;361(26):2518–28. doi: 10.1056/NEJMoa0902604
11. Kronenberg F. Genetic determination of lipoprotein(a) and its association with cardiovascular disease: convenient does not always mean better. *J Intern Med.* 2014;276(3):243–7. doi: 10.1111/joim.12207
12. Schachtl-Riess JF, Kheirkhah A, Grüneis R, Di Maio S, Schoenherr S, Streiter G, et al. Frequent LPA KIV-2 Variants Lower Lipoprotein(a) Concentrations and Protect Against Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Aug 3;78(5):437–49. doi: 10.1016/j.jacc.2021.05.037
13. Coassin S, Erhart G, Weissensteiner H, Eca Guimarães de Araújo M, Lamina C, Schönherr S, et al. A novel but frequent variant in LPA KIV-2 is associated with a pronounced Lp(a) and cardiovascular risk reduction. *Eur Heart J.* 2017 Jun 14;38(23):1823–31. doi: 10.1093/eurheartj/ehx174
14. Mack S, Coassin S, Rueedi R, Yousri NA, Seppälä I, Gieger C, et al. A genome-wide association meta-analysis on lipoprotein (a) concentrations adjusted for apolipoprotein (a) isoforms. *J Lipid Res.* 2017 Sep;58(9):1834–44. doi: 10.1194/jlr.M076232
15. Hoekstra M, Chen HY, Rong J, Dufresne L, Yao J, Guo X, et al. Genome-wide association study highlights APOH as a novel locus for lipoprotein(a) levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021 Jan;41(1):458–64. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314965
16. 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 Jan;41(1):465–74. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315291

17. Sattar N, Clark P, Greer IA, Shepherd J, Packard CJ. Lipoprotein (a) levels in normal pregnancy and in pregnancy complicated with pre-eclampsia. *Atherosclerosis*. 2000 Feb;148(2):407–11. doi: 10.1016/s0021-9150(99)00296-8
18. Zechner R, Desoye G, Schweditsch MO, Pfeiffer KP, Kostner GM. Fluctuations of plasma lipoprotein-A concentrations during pregnancy and post partum. *Metabolism*. 1986 Apr;35(4):333–6. doi: 10.1016/0026-0495(86)90150-2
19. Salpeter SR, Walsh JME, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab*. 2006 Sep;8(5):538–54. doi: 10.1111/j.1463-1326.2005.00545.x
20. Enkhmaa B, Anuurad E, Berglund L. Lipoprotein (a): impact by ethnicity and environmental and medical conditions. *J Lipid Res*. 2016 Jul;57(7):1111–25. doi: 10.1194/jlr.R051904
21. Ebbeling CB, Knapp A, Johnson A, Wong JMW, Greco KF, Ma C, et al. Effects of a low-carbohydrate diet on insulin-resistant dyslipoproteinemia—a randomized controlled feeding trial. *Am J Clin Nutr*. 2021 Sep 28;115(1):154–62. doi: 10.1093/ajcn/nqab287
22. Enkhmaa B, Petersen KS, Kris-Etherton PM, Berglund L. Diet and Lp(a): Does Dietary Change Modify Residual Cardiovascular Risk Conferred by Lp(a)? *Nutrients*. 2020 Jul 7;12(7):2024. doi: 10.3390/nu12072024
23. Kotwal A, Cortes T, Genere N, Hamidi O, Jasim S, Newman CB, et al. Treatment of Thyroid Dysfunction and Serum Lipids: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Dec 1;105(12):3683–94. doi: 10.1210/clinem/dgaa672
24. Derby CA, Crawford SL, Pasternak RC, Sowers M, Sternfeld B, Matthews KA. Lipid Changes During the Menopause Transition in Relation to Age and Weight. *Am J Epidemiol*. 2009 Jun 1;169(11):1352–61. doi: 10.1093/aje/kwp043

25. Kronenberg F, Lingenhel A, Lhotta K, Rantner B, Kronenberg MF, König P, et al. The apolipoprotein(a) size polymorphism is associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2004 Feb 1;65(2):606–12. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00418.x
26. Kronenberg F, König P, Neyer U, Auinger M, Pribasnig A, Lang U, et al. Multicenter study of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes in patients with end-stage renal disease treated by hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol JASN.* 1995 Jul;6(1):110–20. doi: 10.1681/ASN.V61110
27. Kronenberg F, Kuen E, Ritz E, Junker R, König P, Kraatz G, et al. Lipoprotein(a) serum concentrations and apolipoprotein(a) phenotypes in mild and moderate renal failure. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2000 Jan;11(1):105–15. doi: 10.1681/ASN.V111105
28. Dieplinger H, Lackner C, Kronenberg F, Sandholzer C, Lhotta K, Hoppichler F, et al. Elevated plasma concentrations of lipoprotein(a) in patients with end-stage renal disease are not related to the size polymorphism of apolipoprotein(a). *J Clin Invest.* 1993 Feb;91(2):397–401. doi: 10.1172/JCI116213
29. Kronenberg F, König P, Lhotta K, Ofner D, Sandholzer C, Margreiter R, et al. Apolipoprotein(a) phenotype-associated decrease in lipoprotein(a) plasma concentrations after renal transplantation. *Arterioscler Thromb J Vasc Biol.* 1994 Sep;14(9):1399–404. doi: 10.1161/01.atv.14.9.1399
30. Jung I, Kwon H, Park SE, Park CY, Lee WY, Oh KW, et al. Serum lipoprotein(a) levels and insulin resistance have opposite effects on fatty liver disease. *Atherosclerosis.* 2020 Sep;308:1–5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.07.020
31. Schmidt H, Wagner S, Kolm R, Manns M. Lipoprotein(a) in cirrhosis. *BMJ.* 1992 May 2;304(6835):1180. doi: 10.1136/bmj.304.6835.1180
32. Meroni M, Longo M, Lombardi R, Paolini E, Macchi C, Corsini A, et al. Low Lipoprotein(a) Levels Predict Hepatic Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatol Commun.* 2022 Mar;6(3):535–49. doi: 10.1002/hep4.1830

33. Kraft HG, Menzel HJ, Hoppichler F, Vogel W, Utermann G. Changes of genetic apolipoprotein phenotypes caused by liver transplantation. Implications for apolipoprotein synthesis. *J Clin Invest.* 1989 Jan;83(1):137–42. doi: 10.1172/JCI113849
34. Reyes-Soffer G, Westerterp M. Beyond Lipoprotein(a) plasma measurements: Lipoprotein(a) and inflammation. *Pharmacol Res.* 2021 Jul;169:105689. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105689
35. Müller N, Schulte DM, Türk K, Freitag-Wolf S, Hampe J, Zeuner R, et al. IL-6 blockade by monoclonal antibodies inhibits apolipoprotein (a) expression and lipoprotein (a) synthesis in humans. *J Lipid Res.* 2015 May;56(5):1034–42. doi: 10.1194/jlr.P052209
36. Schultz O, Oberhauser F, Saech J, Rubbert-Roth A, Hahn M, Krone W, et al. Effects of Inhibition of Interleukin-6 Signalling on Insulin Sensitivity and Lipoprotein (A) Levels in Human Subjects with Rheumatoid Diseases. *PLoS ONE.* 2010 Dec 13;5(12):e14328. doi: 10.1371/journal.pone.0014328
37. Mooser V, Berger MM, Tappy L, Cayeux C, Marcovina SM, Darioli R, et al. Major reduction in plasma Lp(a) levels during sepsis and burns. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 Apr;20(4):1137–42. doi: 10.1161/01.atv.20.4.1137
38. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a): Fasting and nonfasting levels, inflammation, and cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2014 May 1;234(1):95–101. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.049
39. Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, Simes J, Tonkin AM, Pedersen TR, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *The Lancet.* 2018 Oct 13;392(10155):1311–20. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31652-0
40. Tsimikas S, Gordts PLSM, Nora C, Yeang C, Witztum JL. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *Eur Heart J.* 2020 Jun 21;41(24):2275–84. doi: 10.1093/eurheartj/ehz310

41. Trinder M, Paruchuri K, Haidermota S, Bernardo R, Zekavat SM, Gilliland T, et al. Repeat Measures of Lipoprotein(a) Molar Concentration and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Feb 2;79(7):617. doi: 10.1016/j.jacc.2021.11.055
42. de Boer LM, Oorthuys AOJ, Wiegman A, Langendam MW, Kroon J, Spijker R, et al. Statin therapy and lipoprotein(a) levels: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2022 Mar 1;29(5):779–92. doi: 10.1093/eurjpc/zwab171
43. Enkhmaa B, Anuurad E, Zhang W, Li CS, Kaplan R, Lazar J, et al. Effect of antiretroviral therapy on allele-associated Lp(a) level in women with HIV in the Women’s Interagency HIV Study. *J Lipid Res*. 2018 Oct;59(10):1967–76. doi: 10.1194/jlr.P084517
44. Enkhmaa B, Anuurad E, Zhang W, Abbuthalha A, Li XD, Dotterweich W, et al. HIV DISEASE ACTIVITY AS A MODULATOR OF LIPOPROTEIN(a) AND ALLELE-SPECIFIC APOLIPOPROTEIN(a) LEVELS. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013 Feb;33(2):387–92. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300125
45. Lim ET, Würtz P, Havulinna AS, Palta P, Tukiainen T, Rehnström K, et al. Distribution and Medical Impact of Loss-of-Function Variants in the Finnish Founder Population. *PLoS Genet*. 2014 Jul 31;10(7):e1004494. doi: 10.1371/journal.pgen.1004494
46. Khera AV, Everett BM, Caulfield MP, Hantash FM, Wohlgemuth J, Ridker PM, et al. Lipoprotein(a) Concentrations, Rosuvastatin Therapy, and Residual Vascular Risk: An Analysis from the JUPITER Trial. *Circulation*. 2014 Feb 11;129(6):635–42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004406
47. Madsen CM, Kamstrup PR, Langsted A, Varbo A, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a)-Lowering by 50 mg/dL (105 nmol/L) May Be Needed to Reduce Cardiovascular Disease 20% in Secondary Prevention: A Population-Based Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020 Jan;40(1):255–66. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312951
48. Albers JJ, Slee A, O’Brien KD, Robinson JG, Kashyap ML, Kwiterovich PO, et al. Relationship of Apolipoproteins A-1 and B, and Lipoprotein (a) to Cardiovascular

- Outcomes in the AIM-HIGH Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct 22;62(17):1575–9. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.051
49. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010 Dec;31(23):2844–53. doi: 10.1093/eurheartj/ehq386
 50. Willeit P, Kiechl S, Kronenberg F, Witztum JL, Santer P, Mayr M, et al. Discrimination and Net Reclassification of Cardiovascular Risk With Lipoprotein(a): Prospective 15-Year Outcomes in the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Sep 2;64(9):851–60. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.061
 51. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme Lipoprotein(a) Levels and Improved Cardiovascular Risk Prediction. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Mar 19;61(11):1146–56. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.023
 52. Delabays B, Marques-Vidal P, Kronenberg F, Waeber G, Vollenweider P, Vaucher J. Use of lipoprotein(a) for refining cardiovascular risk prediction in a low-risk population: The CoLaus/PsyCoLaus study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021 Aug 1;28(8):e18–20. doi: 10.1177/2047487320938271
 53. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV, Peloso GM, et al. Genetic Associations with Valvular Calcification and Aortic Stenosis. *N Engl J Med*. 2013 Feb 7;368(6):503–12. doi: 10.1056/NEJMoa1109034
 54. Kaiser Y, Singh SS, Zheng KH, Verbeek R, Kavousi M, Pinto SJ, et al. Lipoprotein(a) is robustly associated with aortic valve calcium. *Heart*. 2021 Sep;107(17):1422–8. doi: 10.1136/heartjnl-2021-319044
 55. Aronis KN, Zhao D, Hoogeveen RC, Alonso A, Ballantyne CM, Guallar E, et al. Associations of Lipoprotein(a) Levels With Incident Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: The ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) Study. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis*. 2017 Dec 15;6(12):e007372. doi: 10.1161/JAHA.117.007372

56. Pan Y, Li H, Wang Y, Meng X, Wang Y. Causal Effect of Lp(a) [Lipoprotein(a)] Level on Ischemic Stroke and Alzheimer Disease: A Mendelian Randomization Study. *Stroke*. 2019 Dec;50(12):3532–9. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026872
57. Arnold M, Schweizer J, Nakas CT, Schütz V, Westphal LP, Inauen C, et al. Lipoprotein(a) is associated with large artery atherosclerosis stroke aetiology and stroke recurrence among patients below the age of 60 years: results from the BIOSIGNAL study. *Eur Heart J*. 2021 Jun 7;42(22):2186–96. doi: 10.1093/eurheartj/ehab081
58. Klarin D, Lynch J, Aragam K, Chaffin M, Assimes TL, Huang J, et al. Genome-wide Association Study of Peripheral Artery Disease in the Million Veteran Program. *Nat Med*. 2019 Aug;25(8):1274–9. doi: 10.1038/s41591-019-0492-5
59. Laschkolnig A, Kollerits B, Lamina C, Meisinger C, Rantner B, Stadler M, et al. Lipoprotein (a) concentrations, apolipoprotein (a) phenotypes, and peripheral arterial disease in three independent cohorts. *Cardiovasc Res*. 2014 Jul 1;103(1):28–36. doi: 10.1093/cvr/cvu107
60. Dentali F, Gessi V, Marcucci R, Gianni M, Grandi AM, Franchini M. Lipoprotein(a) as a Risk Factor for Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis of the Literature. *Semin Thromb Hemost*. 2017 Sep;43(6):614–20. doi: 10.1055/s-0036-1598002
61. Boffa MB, Koschinsky ML. Lipoprotein (a): truly a direct prothrombotic factor in cardiovascular disease? *J Lipid Res*. 2016 May;57(5):745–57. doi: 10.1194/jlr.R060582
62. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Genetic evidence that lipoprotein(a) associates with atherosclerotic stenosis rather than venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012 Jul;32(7):1732–41. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.248765
63. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res*. 2016 Nov;57(11):1953–75. doi: 10.1194/jlr.R071233

64. Di Maio S, Lamina C, Coassin S, Forer L, Würzner R, Schönherr S, et al. Lipoprotein(a) and SARS-CoV-2 infections: Susceptibility to infections, ischemic heart disease and thromboembolic events. *J Intern Med.* 2022 Jan;291(1):101–7. doi: 10.1111/joim.13338
65. Langsted A, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a): is it more, less or equal to LDL as a causal factor for cardiovascular disease and mortality? *Curr Opin Lipidol.* 2020 Jun;31(3):125–31. doi: 10.1097/MOL.0000000000000681
66. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) and high risk of mortality. *Eur Heart J.* 2019 Sep 1;40(33):2760–70. doi: 10.1093/eurheartj/ehy902
67. van der Valk FM, Bekkering S, Kroon J, Yeang C, van den Bossche J, van Buul JD, et al. Oxidized Phospholipids on Lipoprotein(a) Elicit Arterial Wall Inflammation and an Inflammatory Monocyte Response in Humans. *Circulation.* 2016 Aug 23;134(8):611–24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.020838
68. Garg PK, Guan W, Karger AB, Steffen BT, Budoff M, Tsai MY. Lipoprotein (a) and Risk for Calcification of the Coronary Arteries, Mitral Valve, and Thoracic Aorta: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2021;15(2):154–60. doi: 10.1016/j.jcct.2020.06.002
69. Kaiser Y, Daghem M, Tzolos E, Meah MN, Doris MK, Moss AJ, et al. Association of Lipoprotein(a) With Atherosclerotic Plaque Progression. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Jan 25;79(3):223–33. doi: 10.1016/j.jacc.2021.10.044
70. Leibundgut G, Scipione C, Yin H, Schneider M, Boffa MB, Green S, et al. Determinants of binding of oxidized phospholipids on apolipoprotein (a) and lipoprotein (a)₁. *J Lipid Res.* 2013 Oct;54(10):2815–30. doi: 10.1194/jlr.M040733
71. Zheng KH, Tsimikas S, Pawade T, Kroon J, Jenkins WSA, Doris MK, et al. Lipoprotein(a) and Oxidized Phospholipids Promote Valve Calcification in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2019 May 7;73(17):2150–62. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.070
72. Bouchareb R, Mahmut A, Nsaibia MJ, Boulanger MC, Dahou A, Lépine JL, et al. Autotaxin Derived From Lipoprotein(a) and Valve Interstitial Cells Promotes

- Inflammation and Mineralization of the Aortic Valve. *Circulation*. 2015 Aug 25;132(8):677–90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016757
73. Bourgeois R, Bourgault J, Despres AA, Perrot N, Guertin J, Girard A, et al. Lipoprotein Proteomics and Aortic Valve Transcriptomics Identify Biological Pathways Linking Lipoprotein(a) Levels to Aortic Stenosis. *Metabolites*. 2021 Jul 16;11(7):459. doi: 10.3390/metabo11070459
74. Schnitzler JG, Hoogeveen RM, Ali L, Prange KHM, Waissi F, van Weeghel M, et al. Atherogenic Lipoprotein(a) Increases Vascular Glycolysis, Thereby Facilitating Inflammation and Leukocyte Extravasation. *Circ Res*. 2020 May 8;126(10):1346–59. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316206
75. 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). *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111–88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
76. 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. *Can J Cardiol*. 2021 Aug 1;37(8):1129–50. doi: 10.1016/j.cjca.2021.03.016
77. Reiner Ž, Miličić D, Rogić D, Manola Š, Ružić A, Canecki-Vražić S, et al. Povećani lipoprotein(a) – neovisni čimbenik kardiovaskularnog rizika – preporuke za određivanje i liječenje. *Liječnički Vjesn*. 2024;146(1–2):49–61. doi: 10.26800/LV-146-1-2-7
78. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, Koschinsky ML, McNeal CJ, Nordestgaard BG, et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2019;13(3):374–92. doi: 10.1016/j.jacl.2019.04.010
79. Chakraborty A, Pang J, Chan DC, Ellis KL, Hooper AJ, Bell DA, et al. Cascade testing for elevated lipoprotein(a) in relatives of probands with familial

- hypercholesterolaemia and elevated lipoprotein(a). *Atherosclerosis*. 2022 May;349:219–26. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.11.004
80. Goldenberg NA, Bernard TJ, Hillhouse J, Armstrong-Wells J, Galinkin J, Knapp-Clevenger R, et al. Elevated lipoprotein (a), small apolipoprotein (a), and the risk of arterial ischemic stroke in North American children. *Haematologica*. 2013 May;98(5):802–7. doi: 10.3324/haematol.2012.073833
81. 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 Oct;289:206–13. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.015
82. Nugent AK, Gray JV, Gorby LK, Moriarty PM. Lipoprotein Apheresis: First FDA Indicated Treatment for Elevated Lipoprotein(a). *J Clin Cardiol*. 2020 Aug 5;Volume 1(Issue 1):16–21. doi: 10.33696/cardiology.1.002
83. Waldmann E, Parhofer KG. Lipoprotein apheresis to treat elevated lipoprotein (a)1. *J Lipid Res*. 2016 Oct;57(10):1751–7. doi: 10.1194/jlr.R056549
84. Beliard S, Gallo A, Duchêne E, Carrié A, Bittar R, Chapman MJ, et al. Lipoprotein-apheresis in familial hypercholesterolemia: Long-term patient compliance in a French cohort. *Atherosclerosis*. 2018 Oct;277:66–71. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.007
85. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2019 Mar 19;139(12):1483–92. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184
86. Szarek M, Bittner VA, Aylward P, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Diaz R, et al. Lipoprotein(a) lowering by alirocumab reduces the total burden of cardiovascular events independent of low-density lipoprotein cholesterol lowering: ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur Heart J*. 2020 Oct 14;41(44):4245–55. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa649

87. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011 Dec 15;365(24):2255–67. doi: 10.1056/NEJMoa1107579
88. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014 Jul 17;371(3):203–12. doi: 10.1056/NEJMoa1300955
89. Sukkari MH, Al-Bast B, Al Tamimi R, Giesing W, Siddique M. Is there a benefit of aspirin therapy for primary prevention to reduce the risk of atherosclerotic cardiovascular disease in patients with elevated Lipoprotein (a)—A review of the evidence. *Am J Prev Cardiol*. 2023 Sep 1;15:100579. doi: 10.1016/j.ajpc.2023.100579
90. Chasman DI, Shiffman D, Zee RYL, Louie JZ, Luke MM, Rowland CM, et al. Polymorphism in the Apolipoprotein(a) Gene, Plasma Lipoprotein(a), Cardiovascular Disease, and Low-dose Aspirin Therapy. *Atherosclerosis*. 2009 Apr;203(2):371–6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.019
91. Lacaze P, Bakshi A, Riaz M, Polekhina G, Owen A, Bhatia HS, et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Relation to Lipoprotein(a) Genotypes. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Oct 4;80(14):1287–98. doi: 10.1016/j.jacc.2022.07.027
92. Bhatia HS, Trainor P, Carlisle S, Tsai MY, Criqui MH, DeFilippis A, et al. Aspirin and Cardiovascular Risk in Individuals With Elevated Lipoprotein(a): The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis*. 2024 Jan 31;13(3):e033562. doi: 10.1161/JAHA.123.033562
93. Razavi AC, Richardson LC, Coronado F, Dzaye O, Bhatia HS, Mehta A, et al. Aspirin use for primary prevention among US adults with and without elevated Lipoprotein(a). *Am J Prev Cardiol*. 2024 Apr 27;18:100674. doi: 10.1016/j.ajpc.2024.100674

94. Nissen SE, Linnebjerg H, Shen X, Wolski K, Ma X, Lim S, et al. Lepodisiran, an Extended-Duration Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a): A Randomized Dose-Ascending Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Dec 5;330(21):2075–83. doi: 10.1001/jama.2023.21835
95. Tsimikas Sotirios, Karwatowska-Prokopczuk Ewa, Gouni-Berthold Ioanna, Tardif Jean-Claude, Baum Seth J., Steinhagen-Thiessen Elizabeth, et al. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2020 Jan 16;382(3):244–55. doi: 10.1056/NEJMoa1905239
96. Novartis Pharmaceuticals. A Randomized Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Trial Assessing the Impact of Lipoprotein (a) Lowering With Pelacarsen (TQJ230) on Major Cardiovascular Events in Patients With Established Cardiovascular Disease [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2024 May [cited 2024 Jan 1]. Report No.: NCT04023552.
97. O'Donoghue Michelle L., Rosenson Robert S., Gencer Baris, López J. Antonio G., Lepor Norman E., Baum Seth J., et al. Small Interfering RNA to Reduce Lipoprotein(a) in Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2022 Nov 16;387(20):1855–64. doi: 10.1056/NEJMoa2211023
98. Amgen. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study Assessing the Impact of Olpasiran on Major Cardiovascular Events in Participants With Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Elevated Lipoprotein(a) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2024 Apr [cited 2024 Jan 1]. Report No.: NCT05581303.
99. Nissen SE, Wolski K, Balog C, Swerdlow DI, Scrimgeour AC, Rambaran C, et al. Single Ascending Dose Study of a Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a) Production in Individuals With Elevated Plasma Lipoprotein(a) Levels. *JAMA*. 2022 May 3;327(17):1679–87. doi: 10.1001/jama.2022.5050
100. Silence Therapeutics plc. A Multi-centre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 2 Study to Investigate Efficacy, Safety and Tolerability of SLN360 in Participants With Elevated Lipoprotein(a) at High Risk of

- Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events [Internet]. clinicaltrials.gov; 2024 Feb [cited 2024 Jan 1]. Report No.: NCT05537571.
101. Eli Lilly and Company. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of LY3819469 in Adults With Elevated Lipoprotein(a) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2024 May [cited 2024 Jan 1]. Report No.: NCT05565742.
 102. Eli Lilly and Company. Pharmacokinetics of LY3819469 Following Subcutaneous Dose in Participants With Renal Impairment Compared With Participants With Normal Renal Function [Internet]. clinicaltrials.gov; 2024 Mar [cited 2024 Jan 1]. Report No.: NCT05841277.
 103. Nicholls SJ, Nissen SE, Fleming C, Urva S, Suico J, Berg PH, et al. Muvalaplin, an Oral Small Molecule Inhibitor of Lipoprotein(a) Formation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Sep 19;330(11):1042–53. doi: 10.1001/jama.2023.16503
 104. Eli Lilly and Company. KRAKEN: A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Oral Once-Daily LY3473329 in Adults With Elevated Lipoprotein(a) at High Risk for Cardiovascular Events [Internet]. clinicaltrials.gov; 2024 Mar [cited 2024 Jan 1]. Report No.: NCT05563246.
 105. Lamina C, Kronenberg F. Estimation of the Required Lipoprotein(a)-Lowering Therapeutic Effect Size for Reduction in Coronary Heart Disease Outcomes. *JAMA Cardiol*. 2019 Jun;4(6):575–9. doi: 10.1001/jamacardio.2019.1041
 106. Burgess S, Ference BA, Staley JR, Freitag DF, 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 Cardiol*. 2018 Jul 1;3(7):619–27. doi: 10.1001/jamacardio.2018.1470

Životopis

Matko Zelić rođen je 23. siječnja 1999. godine u Zagrebu, gdje je pohađao Osnovnu školu Ante Kovačića i Osnovnu školu Tituša Brezovačkog te prirodoslovno-matematičku XV. gimnaziju. Također, pohađao je Osnovnu glazbenu školu Ivana Zajca i Srednju glazbenu školu Vatroslava Lisinskog, s klasičnom gitarom kao glavnim predmetom. Nakon završetka srednje škole godinu dana je studirao na Filozofsko-teološkom studiju Katoličkog bogoslovnog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Godine 2018. upisao je Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Koautor je preglednog rada objavljenog u publikaciji *Acta medica Croatica* pod naslovom *An Overview of Female Sexual Function with Presentation of the Croatian Translation of the Female Sexual Function Index*. Za vrijeme studija radio je kao autor blogova za mrežnu stranicu Poliklinike Mazalin.