

# Практическая значимость измерения уровня липопротеида(а) для стратификации риска

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.02.0003

© А.М. Намитокон<sup>1,2</sup>, В.К. Зафираки<sup>2</sup>, С.В. Кручинова<sup>1</sup>, О.П. Ишевская<sup>2</sup>, Е.Д. Космачёва<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар

*Для цитирования:* Намитокон Алим Муратович – ORCID 0000-0002-5866-506X, Зафираки Виталий Константинович – ORCID 0000-0003-3883-8696, Кручинова София Владимировна – ORCID 0000-0002-7538-0437, Ишевская Ольга Петровна – ORCID 0000-0003-0013-1425, Космачёва Елена Дмитриевна – ORCID 0000-0001-8600-0199. *Практическая значимость измерения уровня липопротеида(а) для стратификации риска. Атеросклероз и дислипидемии. 2022;2(47):15–20. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.02.0003*

## Абстракт

Липопротеид(а) [Лп(а)] – значимый фактор риска ранних сердечно-сосудистых событий, который редко учитывается в клинической практике. Более широкое определение уровня Лп(а) у целевых категорий лиц позволит лучше стратифицировать риск неблагоприятных событий за счет расширения группы высокого и экстремально высокого риска. Отсутствие лекарственных препаратов, способных целенаправленно влиять на уровень Лп(а), не должно становиться лимитирующим фактором в деле массового определения Лп(а).

Будущие исследования должны существенно перекалибровать вклад Лп(а) в наступление преждевременных сосудистых катастроф и сформировать подходы к фармакологической коррекции данного показателя.

**Ключевые слова:** липопротеид(а), сердечно-сосудистые события, дислипидемия.

## Practical significance of lipoproteid(a) measurement for risk stratification

A.M. Namitokov<sup>1,2</sup>, V.K. Zafiraki<sup>2</sup>, S.V. Kruchinova<sup>1</sup>, O.P. Ishevskaya<sup>2</sup>, E.D. Kosmacheva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> State Budgetary Institution of Health "Scientific Research Institute - Regional Clinical Hospital No. 1 named after professor S.V. Ochapovsky" of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Krasnodar, Russia

<sup>2</sup> Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnodar, Russia

## Abstract

Lipoproteid(a) [Lp(a)] is a major risk factor of premature cardiovascular diseases that is rarely used in clinical practice. The increase in Lp(a)'s level measurement among target groups of population is a key to better risk stratification and enlargement of high and extremely high-risk groups. The absence of target medicines should not limit wide measurement of Lp(a).

Future investigations will lead to big changes in conventional contribution of Lp(a) in occurrence of premature cardiovascular diseases and new approaches of the pathological state pharmacological correction.

**Keywords:** lipoproteid(a), cardiovascular diseases, dyslipidemia.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают оставаться основной причиной смертности населения в Российской Федерации [1], а дислипидемия вносит существенный вклад в прогрессирование атеросклероза [2].

В настоящее время основное внимание в диагностике дислипидемии уделяется оценке так называемого липидного профиля, включающего в себя общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) и триглицериды. Такая практика находит отражение в стандартах оказания медицинской помощи пациентам с дислипидемиями и частично дублируется в ряде рекомендаций, выпущенных под эгидой Минздрава Российской Федерации, Национального общества по изучению атеросклероза и Российского кардиологического общества [3–5]. Доступность определения уровня ХС-ЛНП позволила выявлять пациентов с семейной гиперхолестеринемией (СГХС). Благодаря Нидерландским клиническим критериям диагностики СГХС (Dutch Lipid Clinic Network) выполнение дорогостоящего генетического исследования в большинстве случаев не имеет решающего значения при постановке диагноза и выборе тактики лечения. Для коррекции уровня ХС-ЛНП успешно применяются статины, эзетимиб и ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9), приводящие к снижению уровня ХС-ЛНП на 60–80%. В ближайшее время ожидается пополнение арсенала гиполипидемических препаратов бемпедоевой кислотой и препаратом на основе малых интерферирующих рибонуклеиновых кислот (инклизиран), что, очевидно, увеличит наши возможности по контролю над атерогенными дислипидемиями.

Однако ХС-ЛНП – не единственный липидный фактор риска ССЗ, поэтому в последние годы все большее внимание исследователи уделяют изучению атерогенной роли липопротеида(а) [Лп(а)]. Этот надмолекулярный комплекс был открыт в 1963 году Kare Berg [6]. В наши дни интерес к изучению Лп(а) непрерывно растет. Если обратиться к статистике количества публикаций по ключевому слову «lipoprotein(a)» в базе данных PubMed, то выясняется, что первый пик публикационной активности пришелся на вторую половину 90-х годов XX века. В 2000 годах количество публикаций несколько уменьшилось и новый всплеск интереса начинается с 2015 года и продолжается по настоящее время.

Согласно данным Kronenberg с соавт., у 25–30% европейского населения отмечается генетически детерминированный высокий уровень Лп(а). Нельзя не отметить также более чем 1000-кратные межиндивидуальные различия в плазменных концентрациях Лп(а), которые находятся в диапазоне от почти нуля до более чем 300 мг/дл. Распределение Лп(а) чрезвычайно асимметрично в большинстве популяций: например, примерно

50% европейцев имеют концентрации ниже 10 мг/дл и около 25% имеют концентрации выше 30 мг/дл [7].

В России измерение Лп(а) пока не вошло в широкую клиническую практику и практически не осуществимо в государственных лечебно-профилактических учреждениях, работающих в системе обязательного медицинского страхования. Определение уровня Лп(а) возможно либо в коммерческих лабораториях, либо в рамках отдельных клинических исследований. В то же время рекомендации Европейского общества кардиологов (2019) считают обоснованным измерение уровня Лп(а) хотя бы раз в жизни у каждого человека, поскольку, во-первых, этот уровень мало изменяется в течение жизни, а во-вторых, может выступать в роли мощного реклассификатора сердечно-сосудистого риска (ССР) [8]. В связи с этим возникает вопрос о целесообразности внесения данного показателя в протоколы рутинного обследования пациентов с ранними (до 50 лет у мужчин и до 55 лет у женщин) и повторными (несмотря на проводимую гиполипидемическую терапию) сердечно-сосудистыми событиями (ССС).

Механизмы биосинтеза Лп(а), а также механизмы его влияния на сосудистую стенку, приводящие к быстрому прогрессированию атеросклероза, как и протромботический потенциал Лп(а), продолжают оставаться предметом дискуссий. Возможно, данный потенциал реализуется за счет высокой гомологичности с плазминогеном входящих в состав Лп(а) доменов. Несмотря на то что уровень Лп(а) предопределен генетически и у большинства людей мало изменяется в течение жизни, существует ряд заболеваний, способных значительно изменять концентрацию Лп(а) в крови. Сахарный диабет, гипотиреоз, акромегалия приводят к повышению Лп(а), который возвращается к исходным уровням по мере компенсации этих заболеваний [9]. Наоборот, холестаза приводит к снижению уровня Лп(а), вероятно, из-за снижения его синтеза в печени. В нескольких исследованиях продемонстрирована способность этанола и табакокурения приводить к снижению концентрации Лп(а), причем это влияние носит дозозависимый характер, независимо от различных изоформ апопротеина(а), до 60% и 20% соответственно [10]. Существует сильная связь между уровнем Лп(а) и скоростью клубочковой фильтрации: лица с хронической болезнью почек имеют сниженный клиренс Лп(а). С другой стороны, увеличение концентрации Лп(а) в крови приводит к ухудшению почечной функции [11].

Необходимость определения нативного уровня Лп(а), прежде всего среди пациентов с ранними ССЗ, для практикующих кардиологов стала очевидной. Более того, согласно Европейским рекомендациям по лечению дислипидемий 2019 года, уровень Лп(а) более 180 мг/дл связан со столь же высоким ССР, что и гетерозиготная СГХС [12].

Поскольку массовая доля холестерина в частицах Лп(а) составляет около 30–45%, высокий уровень Лп(а) вносит существенный вклад в измеряемые концентрации ХС-ЛНП, ХС не-ЛВП и ОХ. В частности, при концентрации Лп(а) 1 г/л уровень ХС-ЛНП будет завышен на 0,8–1,2 ммоль/л. Предложенная модификация формулы Фридвальда исходит из предположения, что 30% молекулярной массы Лп(а) состоит из холестерина:

$$\text{ХС-ЛНП} = \text{ОХ} - \text{ХС-ЛВП} - (\text{триглицериды}/2,2) - (0,3 \times \text{Лп(а)}/38,7).$$

Выполнять коррекцию ХС-ЛНП по уровню Лп(а) рекомендуется хотя бы однократно у пациентов с высоким уровнем Лп(а), а также при недостаточном ответе на терапию статинами [10].

Тем не менее сложности с лабораторной стандартизацией в технологии измерения уровня Лп(а) [13], а также отсутствие в Российской Федерации (РФ) возможности выполнить данный анализ в ходе рутинного обследования пациентов с ишемической болезнью сердца и ее факторами риска могут приводить к недооценке ССР у российских пациентов. Выполненные в РФ исследования по оценке частоты и клинической значимости высоких уровней Лп(а) в основном являются одноцентровыми и недлительными, а также небольшими по объему выборок. Истинная распространенность высоких уровней Лп(а) в российской популяции неизвестна. Продемонстрированная в ряде клинических исследований способность ингибиторов PCSK9 снижать Лп(а) [14, 15] является скорее дополнительным фармакологическим эффектом, чем исходно запланированной точкой приложения терапии. Однако в настоящий момент на различных этапах находятся исследования с молекулами-кандидатами на основе антисмысловых олигонуклеотидов, способных избирательно снижать уровень Лп(а). Сбор медицинских данных о лицах с высоким уровнем Лп(а) в РФ в виде соответствующего регистра способствовал бы более быстрому внедрению данных препаратов после их одобрения в РФ и вывода на фармацевтический рынок. Фактически единственным, но в то же время труднодоступным для большинства пациентов методом лечения гиперлипопропротеидемии(а) остается аферез.

В реальной клинической практике направление пациента на исследование Лп(а) проводится в основном врачами крупных кардиологических клиник либо липидных центров. Пациенты в большинстве случаев вынуждены выполнять анализ за счет своего собственного бюджета, что также снижает их мотивацию. Текущая практика требует внесения коррективов, в особенности в отношении пациентов с ранним анамнезом ССС, и в тех случаях, когда не обнаруживаются множественные факторы риска ССЗ и признаки СГХС.

На сегодняшний день не вызывает сомнения весомый вклад уровня Лп(а) в раннее развитие

ССЗ. В ряде исследований было показано, что значения Лп(а) выше 30 мг/дл, а особенно выше 50 мг/дл, связаны с возникновением ССС в более раннем возрасте [16–19].

В то же время близкий к линейному характер связи между концентрацией Лп(а) и уровнем ССР затрудняет выбор порогового значения Лп(а) для идентификации лиц высокого ССР. Так, в Copenhagen City Heart Study было продемонстрировано, что в общей популяции у лиц с плазменными концентрациями Лп(а) в диапазоне 30–76 мг/дл (что соответствует 67–90-му перцентилю) риск инфаркта миокарда был в 1,60 раз выше, чем при концентрациях Лп(а) ниже 5 мг/дл (что соответствует нижним 22 перцентильям). Этот риск увеличился до 1,90 для лиц с концентрацией Лп(а) в диапазоне 77–117 мг/дл (90–95-й перцентиль) и до 2,60 – для лиц с концентрацией Лп(а) выше 117 мг/дл (>95-й перцентиль) [20].

В недавно опубликованных данных британского биобанка по более чем 460 000 участников исследования, за которыми наблюдали в течение более 11 лет, было отмечено увеличение ССР уже начиная с уровня 8 мг/дл, что соответствовало медианному значению исследуемой выборки [21].

Пороговые уровни Лп(а) являются предметом дискуссии, и в консенсусном заявлении Европейского общества атеросклероза (EAS) было предложено использовать значение 50 мг/дл [22].

В крупном метаанализе, проведенном Qin с соавт., было показано, что высокий уровень Лп(а) является независимым фактором риска развития рестенозов стентов, особенно среди лиц азиатского происхождения [23]. В другом корейском исследовании авторы указывают на более высокую частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) в течение 3-летнего наблюдения после планового чрескожного коронарного вмешательства с имплантацией стентов с лекарственным покрытием у пациентов, имевших исходный уровень Лп(а) более 50 мг/дл [24].

В этих и в ряде других исследований был выявлен высокий риск рестеноза стента, однако не обсуждалась дальнейшая тактика ведения таких пациентов. В современных рекомендациях по реваскуляризации миокарда отдается предпочтение оценке анатомической сложности поражения коронарных артерий по системе SYNTAX-II, кроме того, учитывается факт наличия сахарного диабета, хронической болезни почек, хронической обструктивной болезни легких. Значение уровня Лп(а) не входит в расчетные шкалы риска рестеноза, несмотря на наличие весомых данных в пользу учета данного параметра. Очевидно, имеет смысл проведение проспективных исследований, цель которых – определить риск развития первичных и повторных рестенозов стентов у пациентов с высоким уровнем Лп(а), а также выяснить, не является ли коронарное шунтирование более удачной альтернативой для таких пациентов.

В литературе имеются данные о неблагоприятном влиянии Лп(а) на результаты и открытой реваскуляризации миокарда. Так, по данным Ежова и соавт., уровень Лп(а) выше 30 мг/дл связан со значительным увеличением частоты окклюзий венозного аутографта в течение 1 года после коронарного шунтирования. Схожие данные приводит и Hoff с соавт. [25]. Очевидно, что только рандомизированные клинические исследования смогут дать ответ на вопрос о необходимости учитывать уровень Лп(а) перед принятием решения о способе реваскуляризации у пациентов с ишемической болезнью сердца, а также технических аспектов данных процедур.

Уровень Лп(а) генетически детерминирован и обычно мало изменяется в течение жизни. В отличие от повышенного уровня ХС-ЛНП, часто выявляемого при проведении скрининга у лиц без клинических проявлений атеросклероза, измерение Лп(а) не входит в рутинную оценку липидного спектра, а его повышенный уровень не может быть выявлен как случайная находка. Поэтому пациенты даже с критически высокими значениями Лп(а) (более 100 мг/дл) не попадают в поле зрения кардиолога до тех пор, пока не разовьется симптомное ССЗ.

Генетическая предрасположенность к развитию ранних ССЗ может реализовываться не только через гены, влияющие на уровень ХС-ЛНП, но и через наследование генов, предопределяющих концентрацию в крови Лп(а). Роль генетического фактора в этом аспекте иллюстрирует исследование Hoefler и соавт., которые оценили уровень Лп(а) у 1486 молодых людей в возрасте 18 лет [26]. Выяснилось, что родители сыновей с Лп(а)  $\geq 25$  мг/дл имели риск инфаркта миокарда в 2,5 раза выше, чем родители, у сыновей которых уровень Лп(а) был ниже. Однако даже при проведении каскадного скрининга родственников пациентов с ранними ССЗ редко проводится измерение Лп(а), что может приводить к снижению выявляемости лиц, в наибольшей степени нуждающихся в жестком контроле за факторами риска.

Потребовалось 50 лет, чтобы Лп(а) проделал путь от случайно выявленного биомаркера и немодифицируемого фактора риска до одной из мишеней для фармакологического воздействия в лечении и профилактике ССЗ. Благодаря исследованиям Kamstrup в 2009 году были получены генетические доказательства того, что Лп(а) является именно причинным фактором ССЗ, а не просто

биомаркером [20]. В настоящее время проводится ряд исследований, цель которых – доказать клинически измеримую пользу от снижения уровня Лп(а) с помощью таргетной терапии.

В пользу необходимости определения уровня Лп(а) в рамках прежде всего каскадного и оппортунистического скрининга (в меньшей степени – популяционного) можно выдвинуть следующие аргументы:

1) выявление здоровых лиц с высокими значениями Лп(а) позволит сформировать когорту пациентов высокого ССР для формирования когорты лиц, нуждающихся в более агрессивном контроле факторов риска и, возможно, в медикаментозной коррекции уровня Лп(а);

2) существенный прогресс в методах дифференцированного фармакологического воздействия на процесс атерогенеза предполагает более избирательное применение гиполипидемических препаратов с учетом механизма их действия. Можно ожидать, что при появлении препаратов, способных снижать частоту ССЗ через их избирательное воздействие на уровень Лп(а), позиции статинов как препаратов первой линии у всех пациентов с ССЗ могут быть подвергнуты пересмотру для некоторых категорий пациентов;

3) даже в настоящее время в отсутствие медикаментозных препаратов для специфической коррекции гиперлипопротеидемии(а) ее своевременная диагностика способна привести к существенному пересмотру категории ССР для многих (до 30%) пациентов и предопределить необходимость более агрессивной коррекции модифицируемых факторов риска;

4) целесообразно измерение уровня Лп(а) у пациентов, плохо отвечающих на терапию статинами, в связи с вероятностью наличия у них высоких уровней Лп(а);

5) целесообразно измерение уровня Лп(а) у пациентов с ранними (в течение 1 года после операции) рестенозами стентов и шунтов.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и финансирования.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest or funding.

## Список литературы / References

1. Mortality statistics in Russia. Статистика смертности в России. Accessed September 9, 2021. <https://ripme.ru/article/statistika-smernosti-v-rossii>.
2. Yusuf S, Hawken S, Yunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-952. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9
3. Accessed August 17, 2021. <https://minzdrav.gov.ru/documents/9229-prikaz-ministerstva-zdravoobraneniya-rf-ot-1-iyulya-2015-g-404an-ob-utverzhenii-standarta-spezializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-ostrom-infarkte-miokarda-s-pod'emom-segmenta-ST-elektrokardiogrammy>. Russian. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 июля 2015 г. №404ан «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром инфаркте миокарда (с подъемом сегмента ST электрокардиограммы)».
4. Accessed August 17, 2021. <https://minzdrav.gov.ru/documents/9228-prikaz-ministerstvazdravoobraneniya-rf-ot-1-iyulya-2015-g-405an-ob-utverzhenii-standarta-spezializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-destabilnoy-stenokardii-ostrom-i-povtornom-infarktemiokarda-bez-pod-ema-segmenta-st-elektrokardiogrammy>. Russian. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 июля 2015 г. №405ан «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при нестабильной стенокардии, остром и повторном инфаркте миокарда (без подъема сегмента ST электрокардиограммы)».
5. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. *Journal of atherosclerosis and dyslipidaemias*. 2020;1(38):7-42 Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-42). doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
6. Berg K. A New Serum Type System In Man – The Lp System. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*. 1963;59(3):369-382. doi: 10.1111/J.1699-0463.1963.TB01808.X
7. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. *J Int Med*. 2013;273(1):6-30. doi: 10.1111/J.1365-2796.2012.02592.X.
8. Cook NR, Mora S, Ridker PM. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk Prediction Among Women. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(3):287-296. doi: 10.1016/J.JACC.2018.04.060.
9. Yin D, Shao P, Liu Y. Elevated lipoprotein (a) levels predict deep vein thrombosis in acute ischemic stroke patients. *Neuroreport*. 2016;27(1):39-44. doi: 10.1097/WNR.0000000000000496.
10. Shah NP, Pajidipati NJ, McGarrab RW, Navar AM, Vemulapalli S, Blazing MA, et al. Lipoprotein (a): An Update on a Marker of Residual Risk and Associated Clinical Manifestations. *Am J Cardiol*. 2020 Jul 1;126:94-102. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.03.043.
11. Kon V, Yang H, Fazio S. Residual Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease: Role of High-density Lipoprotein. *Arch Med Res*. 2015;46(5):379. doi: 10.1016/J.ARCMED.2015.05.009.
12. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badieris L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHZ455.
13. Afanasyeva OI, Ezhov MV, Pokrovskij SN. Analysis of the concentration of lipoprotein(a) in clinical practice: relevance and unsolved issues. *Journal of atherosclerosis and dyslipidaemias*. 2021;2(43):47-56 Russian. (Афанасьева О.И., Ежов М.В., Покровский С.Н. Определение концентрации липопротеида(а) в клинической практике: актуальность и нерешенные вопросы. Атеросклероз и дислипидемии. 2021;2(43):47-56). doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.02.0004.
14. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Bertthold I, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2019;139(12):1483-1492. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184.
15. Szarek M, Bittner VA, Aylward P, Vaccara-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;41(44):4245-4255. doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHAA649.
16. Forbes CA, Quek RGW, Deshpande S, Worthy G, Wolff R, Stirk L, et al. The relationship between Lp(a) and CVD outcomes: A systematic review. *Lipids Health Dis*. 2016;15:95. doi: 10.1186/s12944-016-0258-8.
17. Enas EA, Varkey B, Dharmarajan TS, Pare G, Babl VK. Lipoprotein(a): An independent, genetic, and causal factor for cardiovascular disease and acute myocardial infarction. *Indian Heart J*. 2019;71(2):99-112. doi: 10.1016/J.IHJ.2019.03.004.
18. Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease. *Clin Chemistry*. 2021;67(1):154-166. doi: 10.1093/clinchem/bvaa247.
19. Oo HP, Giovannucci J, O'Brien RC, Hare DL. The Prevalence of Elevated Lipoprotein(a) in Patients Presenting With Coronary Artery Disease. *Heart Lung Circ*. 2020;29(11):1682-1687. doi: 10.1016/J.HLC.2020.03.005.
20. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA*. 2009;301(22):2331-2339. doi: 10.1001/JAMA.2009.801.
21. Patel AP, Wang M, Pirruccello JP, Ellinor PT, Ng K, Kathiresan S, et al. Lp(a) (Lipoprotein[a]) Concentrations and Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From a Large National Biobank. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(1):465-474. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315291.
22. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borin J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010;31(23):2844-2853. doi: 10.1093/eurheartj/ehq386.

23. Qin S, Liu J, Jiang H, Hu B, Zhou Y, Olkkonen VM. Association between baseline lipoprotein(a) levels and restenosis after coronary stenting: meta-analysis of 9 cohort studies. *Atherosclerosis*. 2013;227(2):360-366. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.014.
  24. Park SH, Rha SW, Choi BG, Park JY, Jeon U, Seo HS, et al. Impact of high lipoprotein(a) levels on in-stent restenosis and long-term clinical outcomes of angina pectoris patients undergoing percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents in Asian population. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2015;42(6):588-595. doi: 10.1111/1440-1681.12396.
  25. Hoff HF, Beck GJ, Skibinski CI, Jørgens G, O'Neil J, Kramew J, et al. Serum Lp(a) level as a predictor of vein graft stenosis after coronary artery bypass surgery in patients. *Circulation*. 1988;77(6):1238-1244. doi: 10.1161/01.cir.77.6.1238.
  26. Hoefler G, Harnoncourt F, Paschke E, Mirtl W, Pfeiffer KH, Kostner GM. Lipoprotein Lp(a). A risk factor for myocardial infarction. *Arteriosclerosis (Dallas, Tex)*. 1988;8(4):398-401. doi:10.1161/01.ATV.8.4.398.
-