



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ  
Β΄ Παθολογική Κλινική**

**ΔΕΚΑΕΤΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ  
ΑΥΞΗΜΕΝΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΗΣ (Α)**

**ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ Σ. ΧΟΥΡΣΑΛΑΣ  
ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ  
ΠΑΙΔΟΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2024**





**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ  
Β΄ Παθολογική Κλινική**

**ΔΕΚΑΕΤΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ  
ΑΥΞΗΜΕΝΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΗΣ (Α)**

**ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ Σ. ΧΟΥΡΣΑΛΑΣ  
ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ  
ΠΑΙΔΟΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2024**



Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή Ιωαννίνων  
δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα [N. 5343/32, άρθρο  
202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)]

Ημερομηνία αίτησης του κ. Χουρσαλά Αθανάσιου: 4-3-2008

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. αριθμ. 638<sup>ο</sup>/3-6-2008

**Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

Επιβλέπων:

Ελισάφ Μωυσής, Καθηγητής Παθολογίας

Μέλη:

Μηλιώνης Χαράλαμπος, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας

Τσιάρα Σταυρούλα, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας

**Ανασυγκρότηση Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:** Γ.Σ. αριθμ. 662<sup>ο</sup>/26-5-2009

Επιβλέπουσα:

Τσιάρα Σταυρούλα, Καθηγήτρια Παθολογίας

Μέλη:

Ελισάφ Μωυσής, Καθηγητής Παθολογίας

Μηλιώνης Χαράλαμπος, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας

**Ημερομηνία ορισμού θέματος:** 24-6-2009

«Δεκαετής παρακολούθηση ασθενών με αυξημένα επίπεδα λιποπρωτεΐνης (α)»

**Ανασυγκρότηση Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:** Γ.Σ. αριθμ. 1058<sup>ο</sup>/30-5-2023

Επιβλέπουσα:

Τσιάρα Σταυρούλα, Καθηγήτρια Παθολογίας

Μέλη:

Τσιμιχόδημος Βασίλειος, Καθηγητής Παθολογίας

Μηλιώνης Χαράλαμπος, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας

**ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 1080<sup>ο</sup>/14-12-2023**

1. Τσιάρα Σταυρούλα, Καθηγήτρια Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Μηλιώνης Χαράλαμπος, Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Τσιμιχόδημος Βασίλειος, Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Μπαϊρακτάρη Ελένη, Καθηγήτρια Κλινικής Χημείας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Λιάμης Γεώργιος, Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Κοσμίδου Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Μπάρκας Φώτιος, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 10-5-2024

Ιωάννινα 12-6-2024

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

Στυρίδων Κονιτσιώτης

Καθηγητής Νευρολογίας



**Στη γυναίκα μου Σοφία**

**Στην κόρη μου Βασιλική Μαρία**

**Στους γονείς μου Σπυρίδωνα και Βασιλική**

**Στον αδερφό μου Ιωάννη**



## Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον αείμνηστο καθηγητή Παθολογίας και δήμαρχο Ιωαννιτών, Μωϋσή Ελισάφ για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε αναθέτοντάς μου την εν λόγω διατριβή και για την πολύτιμη καθοδήγησή του. Έυχομαι να υπάρχει ο υπερβατικός αυτός τρόπος να πληροφορηθεί ακόμη μια φορά αυτό το ‘ευχαριστώ’ ή να το αισθανθεί η ψυχή του. Θερμές ευχαριστίες θέλω να εκφράσω στην καθηγήτρια κ. Τσιάρα Σταυρούλα, η οποία συνέβαλε ουσιαστικά στην επιτυχή και ομαλή ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής τόσο στο επιστημονικό όσο και στο συγγραφικό επίπεδο. Ανάλογη ήταν η συμπαράσταση, η εμπιστοσύνη και το ενδιαφέρον και από τον κ. Χαράλαμπο Μηλιώνη, καθηγητή Παθολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και μέλος της τριμελούς επιτροπής. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω και τα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς επιτροπής για την προθυμία τους να συμμετάσχουν στην αξιολόγηση της παρούσης διατριβής.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στην κα Γενοβέφα Κολοβού επί χρόνια επικεφαλής του Ιατρείου Λιπιδίων στο Ω.Κ.Κ. και νυν Διευθύντρια Προληπτικής Καρδιολογίας του Metropolitan Hospital, ιδέα της οποίας ήταν το θέμα της διατριβής, ενώ το σύνολο των ασθενών προερχόταν από το συγκεκριμένο ιατρείο.

Θέλω επίσης να ευχαριστήσω τον Ομότιμο Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Διονύσιο Κόκκινο, για την ηθική του συμπαράσταση και τις αρχικές του υποδείξεις που ήταν πολύτιμες, καθώς επίσης και την Στατιστική Υπηρεσία του ΩΚΚ για την απρόσκοπτη βοήθεια στην πρόσβαση στα αρχεία δεδομένων του νοσοκομείου.

Δεν θα μπορούσα να παραλείψω τη σημαντική επιστημονική συμβολή, αλλά και την ψυχολογική υποστήριξη εκ μέρους του αδερφού μου,

Καρδιολόγου και Διδάκτορος του Πανεπιστημίου Αθηνών, Ιωάννη Χουρσαλά.

Η αρωγή και οι εύστοχες τελικές διορθώσεις στην παρούσα διατριβή του συναδέλφου και συμμαθητή μου κ. Ιωάννη Παπαστεφάνου, Μαιευτήρα Γυναικολόγου, εξειδικευμένου στην εμβρυομητρική ιατρική, αξίζουν ιδιαίτερης μνείας κι ευχαριστιών.

Τέλος, οφείλω ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ στην Τοξικολόγο κα. Τσιτσιμπίκου Χριστίνα και στον καλό μου φίλο και συμφοιτητή στο Α.Π.Θ. Καρδιολόγο Τσαρούχα Κωνσταντίνο για την ουσιαστική, θεωρητική και πρακτική βοήθεια στη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων και στην εξαγωγή τεκμηριωμένων και βιβλιογραφικά αποδεδειγμένων συμπερασμάτων, και για την ερευνητικής μας συνεργασία που οδήγησε στη δημοσίευση / παρουσίαση σε συνέδρια των παρακάτω πρωτότυπων εργασιών:

1) Moderately elevated lipoprotein (a) levels are associated with an earlier need for percutaneous coronary intervention in recurrent cardiovascular disease. Hoursalás A, Tsarouhas K, Tsitsimpikou C, Kolonou G, Vardavas A, Hoursalás I, Spandidos DA, Milionis H, Elisaf M, Tsiara S. *Exp Ther Med*. 2022 May 13;24(1):444. doi: 10.3892/etm.2022.11371. eCollection 2022 Jul.

2) Health risk behaviors among high school and university adolescent students. Tsitsimpikou C, Tsarouhas K, Vasilaki F, Papalexis P, Dryllis G, Choursalás A, Spandidos DA, Tsatsakis A, Charvalos E, Bacopoulou F. *Exp Ther Med*. 2018 16(4):3433-3438.

3) Children's and Parents' Awareness regarding Potential Hazards Derived from the Use of Chemical Products in Greece. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, Manuscript ID: ijerph-1339821, submitted  
Tsitsimpikou C, Georgiadis N, Tsarouhas K, Kartsidis P, Foufa E, Bacopoulou F, Choursalás A, Kouretas D, Nikolaidis AK, Koulaouzido EA.

4) Απόψεις έφηβων κοριτσιών από το νομό Κορινθίας για τον εμβολιασμό έναντι του ιού HPV

**Χουρσαλάς Α., Χριστοπούλου Χ., Τηλιακός Ι., Μουσιώλης Α.,  
ΕΦΗΒΙΚΗ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΑΙ  
ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ**

**Ιανουάριος-Μάρτιος, Τόμος 24, Τεύχος 1**

**5) 16ο Σεμινάριο: Πρακτικά Θέματα Παιδοκαρδιολογίας. Ομιλία:  
Συγγενείς Ανωμαλίες των Στεφανιαίων Αγγείων.**

**6) Νεότερες Εξελίξεις στη Διάγνωση και Θεραπεία της  
Υπογονιμότητας. 22&23/11/2019, (Αμφιθέατρο Φυσιολογίας Ιατρική  
Σχολή Αθηνών). Ομιλία: Το Εμβρυϊκό Υπερηχοκαρδιογράφημα στην  
Προγεννητική Διάγνωση.**

**7) ΕΤΗΣΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΛΛΗΝΙΚΟΥ ΚΟΛΛΕΓΙΟΥ  
ΠΑΙΔΙΑΤΡΩΝ - 14-15 Φεβρουαρίου 2020 - Προφορική Ανακοίνωση:  
Κατανόηση του πιθανού κινδύνου από τη χρήση χημικών προϊόντων  
σε δείγμα παιδιών και γονέων της ελληνικής επικράτειας.  
Χρ. Τσιτσιμπίκου, Ν. Γεωργιάδης, Αθ. Χουρσαλάς, Π. Καρτσίδης, Ελ.  
Κουλαουζίδου, Κ. Τσαρούχας, Φλ. Μπακοπούλου.**

**«Κάλλιον του θεραπεύειν το προλαμβάνειν»**

**Ιπποκράτης**

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Αρκετά παθοφυσιολογικά, επιδημιολογικά και γενετικά δεδομένα υποστηρίζουν την συμμετοχή της Lp(α) στην παθογένεια των καρδιαγγειακών νοσημάτων και την στένωση των ασβεστοποιημένων αορτικών βαλβίδων. Πρόκειται για την πλέον διαδεδομένη μονογονιδιακή διαταραχή λιπιδίων, καθώς υπολογίζεται πως περισσότεροι από 1,4 δισεκατομμύρια άνθρωποι έχουν επίπεδα Lp(α) >30mg/dl. Ως εκ τούτου η διαχείριση του μεσολαβούμενου από την Lp(α) κινδύνου κρίνεται σημαντική, καθώς νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις βρίσκονται σε εξέλιξη. Τα αυξημένα επίπεδα Lp(α) σχετίζονται με τον κίνδυνο αθηρωμάτωσης και θρόμβωσης και οι ασθενείς παρουσιάζουν ποικίλους φαινοτύπους που κυμαίνονται από αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών νοσημάτων σε ηλικιωμένους, έμφραγμα μυοκαρδίου σε νεαρούς ενήλικες και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο σε παιδιατρικούς πληθυσμούς. Έτσι, η ανάγκη για προσέγγιση και αυτού του παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου είναι σημαντική.

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

	Σελίδες
<b>ΠΡΟΛΟΓΟΣ</b>	<b>1</b>
<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b>	<b>5</b>
<b>ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ, ΠΛΗΡΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ</b>	
Δομή της Lp( $\alpha$ ) και κλινική σημασία αυτής	6
Σύνθεση και σύσταση της Lp( $\alpha$ )	9
Λιπίδια, λιποπρωτεΐνες και απολιποπρωτεΐνες που συμμετέχουν στη σύνθεση της Lp( $\alpha$ )	10
Σωματίδιο LDL	10
Απολιποπρωτεΐνες που συμμετέχουν στο σχηματισμό της Lp( $\alpha$ )	11
Απολιποπρωτεΐνη( $\alpha$ ) και πλασμινογόνο	11
Γενετικός προσδιορισμός	15
Νοσήματα και παράγοντες που επηρεάζουν την Lp( $\alpha$ )	15
Μη γενετικοί παράγοντες	15
Μεταβολικά νοσήματα που επηρεάζουν τα επίπεδα της Lp( $\alpha$ )	16
Νοσήματα ήπατος-νεφρών	17
Ορμόνες, φάρμακα, κυτοκίνες	17
Ορμόνες	18
Υπολιπιδαιμικά Φάρμακα	18
Lp( $\alpha$ ) και καρδιαγγειακός κίνδυνος	19
Lp( $\alpha$ ) και αθηρογένεση	21
Οξειδωση των σωματιδίων λιποπρωτεΐνης( $\alpha$ )	21
Lp( $\alpha$ ) και καρδιαγγειακός κίνδυνος-μελέτες	21
Lp( $\alpha$ ) και Σ.Δ.	21

Lp(α) και στεφανιαία νόσος	22
Μελέτες εξέλιξης των στεφανιαίων βλαβών	25
Σχέση μεταξύ Lp(α) και εμφράγματος του μυοκαρδίου	27
Σχέση μεταξύ Lp(α) και επαναστένωσης μετά από παρέμβαση	29
Σχέση μεταξύ Lp(α) και περιφερικής αποφρακτικής	29
Αρτηριοπάθειας	
Σχέση μεταξύ Lp(α) και στένωσης των καρωτιδικών αρτηριών	30
Σχέση γονιδίου Lp(α) και στενώσεων των καρωτιδικών αρτηριών	30
Σχέση μεταξύ Lp(α) και στενώσεων των αρτηριών των κάτω	31
άκρων	
Σχέση μεταξύ Lp(α) και επαναστένωσης μετά από παρέμβαση	32
Σχέση γονιδίου LPA και περιφερικής αποφρακτικής	32
αρτηριοπάθειας	
Σχέση μεταξύ Lp(α) και στενώσεων των νεφρικών αρτηριών	32
Σχέση μεταξύ Lp(α) και αθηρωμάτωσης αορτής	32
Παθοφυσιολογία της στένωσης της αορτικής βαλβίδας	33
Σχέση μεταξύ Lp(α) και στένωσης της αορτικής βαλβίδας	34
Μελέτες συσχέτισης Lp(α) και στένωσης της αορτικής βαλβίδας	34
Μελέτες που δείχνουν τη σχέση της Lp(α) και της στένωσης της	36
αορτικής βαλβίδας	
Lp(α) και καρδιακή ανεπάρκεια, ΑΕΕ, νεφρική ανεπάρκεια	37
Lp(α) και παιδικός πληθυσμός	40
Επίπεδα της Lp(α) στον ορό στα παιδιά	42
Παράγοντες που αυξάνουν τα επίπεδα της Lp(α) στα παιδιά	43
Επίπεδα Lp(α) στο πλάσμα των παιδιών με ΑΕΕ	44
Επίπεδα Lp(α) στο πλάσμα των παιδιών με θρομβώσεις	45
Αντιμετώπιση των αυξημένων επιπέδων της Lp(α) στα παιδιά	46
Εγκυμοσύνη	46
Χαμηλά επίπεδα Lp(α)	47
Αντιμετώπιση των αυξημένων επιπέδων Lp(α) στο πλάσμα	48
Σε ποιους πρέπει να προσδιορίζονται τα επίπεδα της Lp(α)	48
Κατευθυντήριες οδηγίες	48
Υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση	51

<b>Δίαιτα</b>	<b>51</b>
<b>Άσκηση</b>	<b>52</b>
<b>Ορμόνες</b>	<b>53</b>
<b>Φάρμακα</b>	<b>53</b>
<b>Προσδιορισμός των επιπέδων της Lp(α)</b>	<b>59</b>
<b>Παράγοντες που επηρεάζουν τον προσδιορισμό των επιπέδων Lp(α)</b>	<b>60</b>
<b>ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ</b>	<b>62</b>
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ-ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ</b>	<b>62</b>
<b>Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη</b>	<b>62</b>
<b>Εργαστήριο</b>	<b>63</b>
<b>Υπολογισμός της Lp(α)</b>	<b>63</b>
<b>Στατιστικές μέθοδοι</b>	<b>64</b>
<b>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b>	<b>65</b>
<b>ΣΥΖΗΤΗΣΗ</b>	<b>80</b>
<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b>	<b>86</b>
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b>	<b>90</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>91</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b>	<b>92</b>



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα παρά τις προσπάθειες που έχουν γίνει στην πρόληψή τους, παραμένουν από τις κύριες αιτίες θανάτου στον άνθρωπο. Η αντιμετώπιση των κλασικών παραγόντων κινδύνου όπως η αυξημένη LDL χοληστερόλη, το κάπνισμα, η παχυσαρκία, η υπέρταση και ο διαβήτης, σε συνδυασμό με αλλαγές στον τρόπο ζωής (διατροφή, άσκηση), έχει συμβάλει σημαντικά στην μείωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η ανεύρεση και άλλων παραγόντων κινδύνου που η θεραπεία τους θα μείωνε περαιτέρω τα νοσήματα αυτά, είναι σημαντική και απαραίτητη. Ένας παράγοντας κινδύνου είναι η Lp(α) και τα αυξημένα επίπεδα αυτής. Ο ρόλος της Lp(α) στην διαδικασία της αθηροσκλήρωσης φαίνεται ότι είναι σημαντικός. Επιπλέον, η Lp(α) παρουσιάζει μικρή βιολογική διακύμανση. Η αξία της χρήσης της ως προγνωστικού παράγοντα για την εμφάνιση στεφανιαίων επεισοδίων, αναδύεται μέσα από σειρά μελετών που περιλαμβάνουν παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και καταλήγουν στην πλειοψηφία τους σε μια ισχυρή και ανεξάρτητη συσχέτιση των υψηλών επιπέδων της με αυξημένο αντίστοιχα καρδιαγγειακό κίνδυνο. Πρόσφατα συνεστήθη από consensus panel η ενσωμάτωσή της στις κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τον υπολογισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου.

## ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ, ΠΛΗΡΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

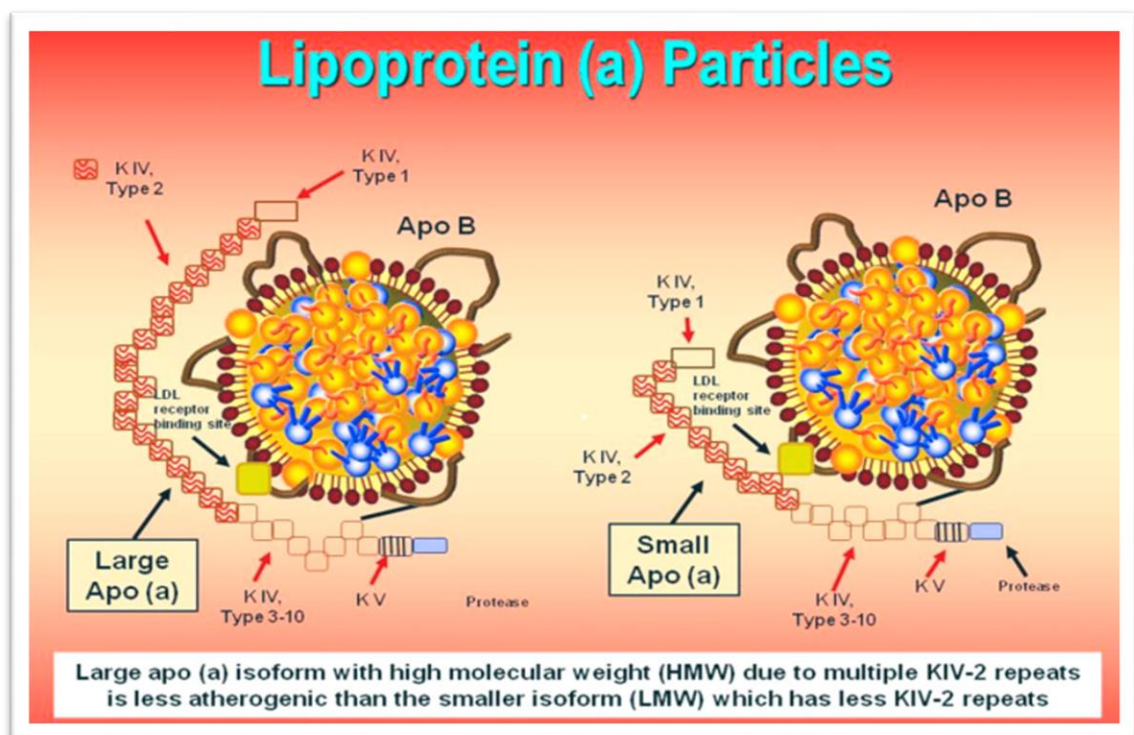
### Δομή της Lp(α) και κλινική σημασία αυτής

Η Lp(α) αποτελείται από ένα μόριο LDL-χοληστερόλης που είναι συνδεδεμένο με ομοιοπολικό δεσμό με μια γλυκοπρωτεΐνη, την απολιποπρωτεΐνη α [apo(α)] (1). Ο ρόλος της Lp(α) στην διαδικασία της αθηρωμάτωσης δεν έχει διευκρινισθεί επαρκώς. Υπάρχουν άτομα με πολύ χαμηλά ή και μη ανιχνεύσιμα επίπεδα της Lp(α), χωρίς να εμφανίζουν κάποιο παθολογικό πρόβλημα. Μια άλλη διαφορά στα επίπεδα της Lp(α) και στο μέγεθος της απολιποπρωτεΐνης (α), χωρίς να υπάρχει κάποια εξήγηση, είναι αυτή μεταξύ ατόμων Αφρικανικής καταγωγής και μη (2). Επίσης υπάρχει συμβολή της Lp(α) στην επούλωση ελκών και τραυμάτων και στην αγγειογένεση (3). Άλλη ιδιότητα της Lp(α), είναι η δυνατότητα δέσμευσής της με το ινώδες που σχηματίζεται μετά από τραυματισμό. Υπάρχει επίσης η υπόθεση ότι η απολιποπρωτεΐνη (α) διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην προστασία από τις λοιμώξεις. Αυτό στηρίζεται στην διαπίστωση ότι πολλά παθογόνα εκφράζουν ενεργοποιητές του πλασμινογόνου ή υποδοχείς του πλασμινογόνου, που τους επιτρέπουν να εισέρχονται από το σημείο της εισβολής στην κυκλοφορία. Τα υψηλά επίπεδα της Lp(α) θεωρείται σήμερα ότι είναι σημαντικός παράγοντας για την οφειλόμενη σε αθηρωμάτωση καρδιαγγειακή νόσο στους Καυκάσιους και στους Ασιάτες.

Εκτενής επιστημονική έρευνα έχει αποδείξει τη σημασία της Lp(α) στην ανθρώπινη υγεία και τις ασθένειες που αυτή σχετίζεται. Ενώ η ακριβής φυσιολογική λειτουργία της Lp(α) μένει να προσδιοριστεί, ο παθοφυσιολογικός ρόλος της ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων έχει αποδειχθεί καλά. Η Lp(α) ανιχνεύθηκε για πρώτη φορά το 1963 από τον Kare Berg όταν κουνέλια ανοσοποιήθηκαν με ανθρώπινο δείγμα λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) που περιείχε υψηλή Lp(α). Όπως και το σωματίδιο LDL, η Lp(α) έχει πυρήνα λιπιδίων πλούσιο σε χοληστερυλεστέρα και ένα μόριο απολιποπρωτεΐνης B-100 (apoB). Αυτή η μονάδα σχηματίζει μια ομοιοπολική γέφυρα με μια άλλη ηπατικά παραγόμενη απολιποπρωτεΐνη που ονομάζεται Apo(α) (4,5). Η Apo(α) περιέχει κωδικοποιητικές αλληλουχίες που ονομάζονται Kringles, δομικά παρόμοιες με εκείνες του γονιδίου του πλασμινογόνου. Αν και το πλασμινογόνο περιέχει πέντε περιοχές Kringles, μόνο δύο από αυτές (Kringles IV / KringlesV) υπάρχουν στο ανθρώπινο γονίδιο LPA, όπου το Kringles IV διαφοροποιείται σε 10 υποτύπους (τύπος Kringles IV 1–10). Από αυτά, το μοτίβο Kringles IV τύπου 2 επαναλαμβάνεται πολλές φορές (3 έως > 40 αντίγραφα),

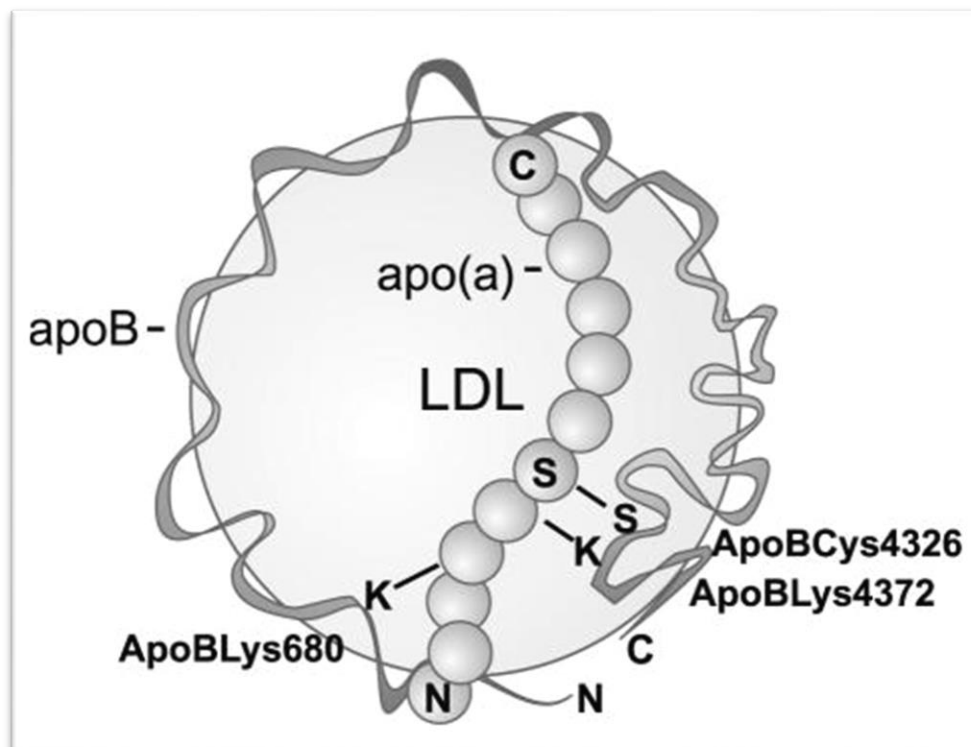
με αποτέλεσμα μια εκτεταμένη ετερογένεια μεγέθους στο γονίδιο Apo (α) και κατά συνέπεια στην πρωτεΐνη apo (α). Η Lp(α) πιστεύεται ότι προάγει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο μέσω προαθηρογόνου (μέσω του λιπιδικού πυρήνα τύπου LDL) και προθρομβωτικής και προφλεγμονώδους δράσης (7,8).

Ο πολυμορφισμός μεγέθους Apo(α) θεωρείται ως ένας σημαντικός γενετικός ρυθμιστής της συγκέντρωσης Lp(α) στο πλάσμα, καθώς υπάρχει ισχυρή αντίστροφη σχέση μεταξύ του αριθμού αντιγράφων Kringle IV τύπου 2 (δηλ. του μεγέθους) και του επιπέδου κυκλοφορίας της Lp(α). (Σχήμα Α). Είναι ενδιαφέρον ότι παρόλο που η κατανομή του μεγέθους της Apo(α) στο επίπεδο DNA και στο μετα-μεταφραστικό επίπεδο (ισομορφές) δεν διαφέρουν ουσιαστικά μεταξύ των ομάδων του πληθυσμού, έχει παρατηρηθεί μια σταθερή φυλετική διαφορά στη συγκέντρωσή της στο πλάσμα. Έτσι, οι αφρικανικοί πληθυσμοί εμφανίζουν, κατά μέσο όρο, 2 έως 3 φορές υψηλότερη συγκέντρωση Lp(α) σε σύγκριση με τους μη Αφρικανούς. Αυτή η παρατήρηση υποδηλώνει μια γενετική ρύθμιση της Lp(α) για κάθε εθνικότητα ή φυλή και ο ρόλος της είναι πολύπλοκος και διαφορετικός.



**Σχήμα Α.** Οι ισομορφές Apo(α) με χαμηλό αριθμό αντιγράφων Kringles IV τύπου 2 (< 22) και υψηλή συγκέντρωση Lp(α) είναι περισσότερο αθηρογόνες από ότι οι μεγαλύτερες ισομορφές με > 25 επαναλήψεις Kringles IV τύπου 2.

Η Lp(α) αποτελείται από ένα μόριο LDL-χοληστερόλης που είναι ενωμένο με ομοιοπολικό δεσμό με μια γλυκοπρωτεΐνη, την απολιποπρωτεΐνη α, της οποίας η μοριακή δομή ομοιάζει με το πλασμινογόνο. Πιο ειδικά, η Lp(α) αποτελείται από λιπιδικό τμήμα πανομοιότυπο με αυτό της LDL και από πρωτεϊνικό τμήμα. Το πρωτεϊνικό τμήμα αποτελείται από μια πρωτεΐνη, την apoB- 100, όμοια με την apo B της LDL και μια γλυκοπρωτεΐνη, την apo(α), που συνδέεται με δισουλφιδικό δεσμό με την apo B (Εικόνα 1). Στην γλυκοπρωτεΐνη αυτή έγκειται η δομική διαφορά της Lp(α) από την LDL χοληστερόλη. Η apo(α) επειδή δεν έχει ινωδολυτική δράση, ανταγωνίζεται το πλασμινογόνο στην ενδογενή ινωδόλυση με αποτέλεσμα αυτή να είναι πλημμελής. Κατά συνέπεια η Lp(α) συνδυάζει την αθηρογόνο δράση της LDL και τη θρομβογόνο της apo(α) (4,5,6). Το 30%-40% της Lp(α) αποτελείται από χοληστερόλη.



**Εικόνα 1.** Μοντέλο συναρμολόγησης Lp(α). Η Lp(α) σχηματίζεται μέσω ενός μηχανισμού συναρμολόγησης δύο σταδίων που περιλαμβάνει αρχικές μη-ομοιοπολικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ υπολειμμάτων λυσίνης στην apoB (πιθανώς Lys680 και Lys4372) και περιοχές

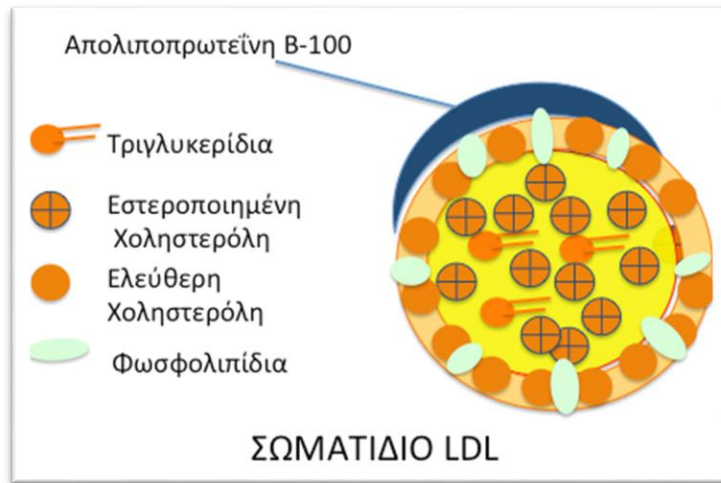
σύνδεσης της λυσίνης στην apo(a). Αυτές οι αρχικές αλληλεπιδράσεις προηγούνται του σχηματισμού δισουλφιδικού δεσμού μεταξύ apo (a) Cys4057 και apoB Cys4326. Lipoprotein (a): Biology and Clinical Importance, Sally P A McCormick, Clin Biochem Rev. 2004 Feb; 25(1): 69–80.

Ενώ ο Blumberg (1962) (9) και ο Berg (1963) (10) αναγνώρισαν την Lp(a) στο ανθρώπινο πλάσμα, για πολλά χρόνια δεν είχε αποκτήσει κλινικό ενδιαφέρον, αφού είχε θεωρηθεί ως μια άλλη, παρόμοια μορφή του σωματιδίου LDL. Σχετικά πρόσφατα η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης πρότεινε την αξιολόγηση της Lp(a) στα άτομα μετρίου ή υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων και έτσι, η Lp(a) απέκτησε μεγαλύτερο ενδιαφέρον, ώστε τα επίπεδά της να προσδιορίζονται σε επιλεγμένους ασθενείς, με στόχο την αξιολόγησή της ως παράγοντα κινδύνου και την δυνατότητα θεραπευτικών παρεμβάσεων.

### **Σύνθεση και σύσταση της Lp(a)**

Η σύνθεση της Lp(a) λαμβάνει χώρα στο ήπαρ αλλά και σε άλλους ιστούς, όπως στην αορτή και στις καρωτίδες. Όσον αφορά τον καταβολισμό της φαίνεται ότι συμμετέχουν οι νεφροί (11).

Όπως αναφέρθηκε, η Lp(a) αποτελείται από ένα σωματίδιο LDL, που απαρτίζεται από εστέρες χοληστερόλης, φωσφολιπίδια και τριγλυκερίδια, καθώς και από επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες 80-90 αμινοξέων διαταγμένων σε τριτοταγή δομή (Σχήμα A1).



**Σχήμα Α1.** Σχηματική Απεικόνιση του Σωματιδίου LDL: στον πυρήνα του σωματιδίου (κίτρινο χρώμα) συσσωρεύεται η εστεροποιημένη χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια. Η μεμβράνη του σωματιδίου (πορτοκαλί χρώμα) αποτελείται από ελεύθερη χοληστερόλη και φωσφολιπίδια. Η κύρια πρωτεΐνη του σωματιδίου LDL είναι η απολιποπρωτεΐνη Β-100 (σκούρο μπλε χρώμα).

Η Lp(α) προσδιορίστηκε για πρώτη φορά από τους Blumberg και συνεργάτες το 1962 και τον Berg το 1963 με τη χρήση ανοσολογικής μεθόδου. Την εποχή εκείνη ο Berg πίστευε ότι το σωματίδιο της Lp(α) είναι μια παραλλαγή του σωματιδίου LDL.

Το 1987 οι Macklean και συνεργάτες βρήκαν την αλληλουχία της απολιποπρωτεΐνης (α) (12).

### **Λιπίδια, λιποπρωτεΐνες και απολιποπρωτεΐνες που συμμετέχουν στη σύνθεση της Lp(α).**

Στη σύνθεση της Lp(α) συμμετέχουν τα λιπίδια (χοληστερόλη, τριγλυκερίδια και φωσφολιπίδια), μια μονάδα LDL και δύο πρωτεϊνικές μονάδες, η απολιποπρωτεΐνη (α) και η απολιποπρωτεΐνη Β-100 (13,14).

### **Σωματίδιο LDL**

Τα σωματίδια LDL αποτελούν την βασική δεξαμενή της χοληστερόλης στην κυκλοφορία.

Η κύρια πρωτεΐνη των σωματιδίων LDL είναι η απολιποπρωτεΐνη Β-100 η οποία αναγνωρίζεται από τα κύτταρα-στόχους.

Όταν τα σωματίδια LDL οξειδωθούν αλλάζουν τον προορισμό τους που είναι να μεταφέρουν την χοληστερόλη στα περιφερικά κύτταρα και συμμετέχουν ενεργά στην διαδικασία της αθηρογένεσης.

### **Απολιποπρωτεΐνες που συμμετέχουν στο σχηματισμό της Lp(α)**

Τα πρωτεϊνικά συστατικά των λιποπρωτεϊνών ονομάζονται απολιποπρωτεΐνες.

### **Απολιποπρωτεΐνη B-100**

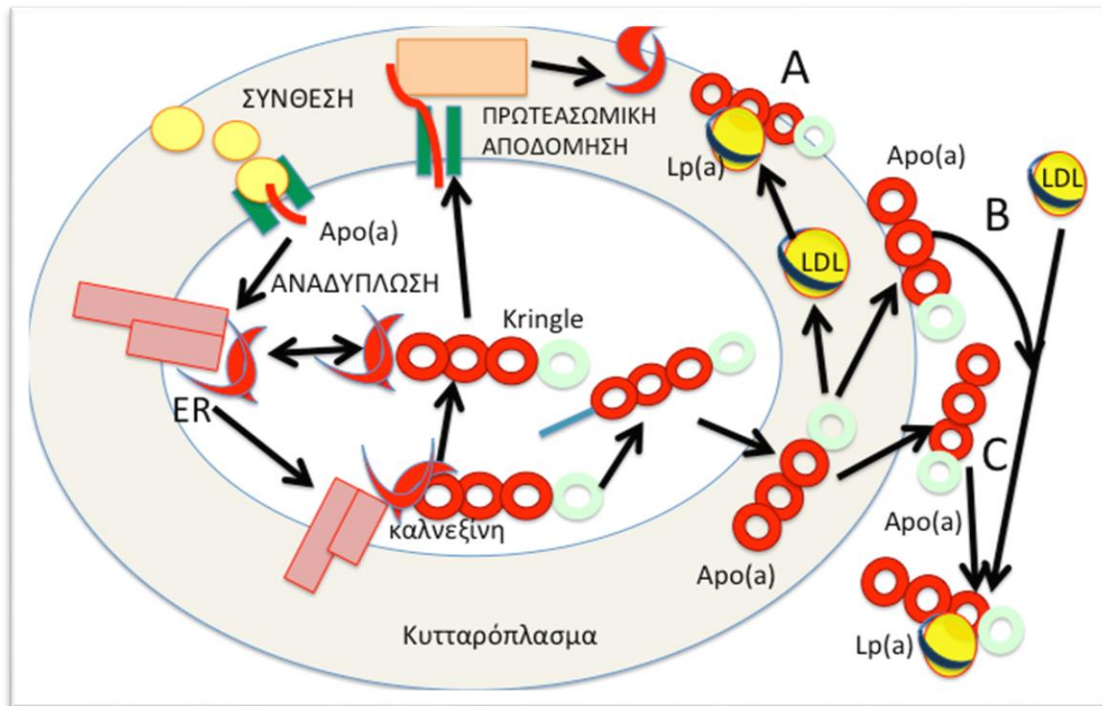
Η απολιποπρωτεΐνη B είναι από τις πιο καλά μελετημένες πρωτεΐνες του πλάσματος. Η συγκέντρωση της απολιποπρωτεΐνης B στο πλάσμα κυμαίνεται από 70-100 mg/dl. Αποτελεί επίσης τις πρωτεΐνες των χυλομικρών, των VLDL και των LDL σε ποσοστό 20%, 40% και 98%, αντιστοίχως.

Η απολιποπρωτεΐνη B συντίθεται στο ήπαρ, αλλά και στο έντερο και εισέρχεται στην κυκλοφορία μέσω των σωματιδίων VLDL ή των χυλομικρών.

Η απολιποπρωτεΐνη B-100 είναι απαραίτητη για τη μεταφορά των τριγλυκεριδίων από τα ηπατοκύτταρα και εντερικά κύτταρα στο πλάσμα. Στους ασθενείς με αβηταλιποπρωτεϊναιμία που είναι μια σπάνια γενετική διαταραχή η οποία κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και εμφανίζεται σε συχνότητα 1/1.000.000, γνωστή και ως σύνδρομο Bassen-Kornzweig, έχουμε πολύ χαμηλές τιμές τριγλυκεριδίων και απολιποπρωτεΐνης B-100 στον ορό (15).

### **Απολιποπρωτεΐνη (α)**

Η απολιποπρωτεΐνη (α) αποτελείται από διαμορφωτικές μονάδες (IV και V) γνωστές ως Kringle, ( Σχήμα A2.). Το όνομα προέρχεται από το ομώνυμο σκανδιναβικό γλυκό. Τα πολλαπλά αντίγραφα του Kringle IV είναι αυτά που καθορίζουν το μέγεθος της απολιποπρωτεΐνης (α).



**Σχήμα Α2.** Σύνθεση της λιποπρωτεΐνης (α) : η Apo (α), (σημαίνεται με 3 κόκκινους και 1 πράσινο κύκλο) μόλις σχηματιστεί μέσα στο κύτταρο, εισέρχεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο όπου αναδιπλώνεται και είτε απελευθερώνεται για να εισέλθει στο σύμπλεγμα Golgi, είτε ακολουθεί το μονοπάτι της πρωτεασωμικής αποδόμησης. Για την αποφυγή της αποδόμησης η Apo (α) συνδέεται με την καλνεξίνη του ενδοπλασματικού δικτύου. Α. Σύνθεση της λιποπρωτεΐνης (α) [Lp(α)] στο εσωτερικό του κυττάρου, Β. Σύνθεση της λιποπρωτεΐνης (α) στην επιφάνεια του κυττάρου και C. Σύνθεση της λιποπρωτεΐνης (α) έξω από το κύτταρο.

Η Apo (α) δεσμεύεται με μονό δισουλφιδικό δεσμό με την απολιποπρωτεΐνη Β-100 και στο μικροσκόπιο φαίνεται να περικυκλώνει το σωματίδιο LDL και τα δύο άκρα της να δεσμεύονται σε δύο απομακρυσμένες περιοχές του σωματιδίου LDL.

### Lp(α) και Πλασμινογόνο

Ο γενετικός τύπος της apo(α) βρίσκεται κοντά σε αυτόν του πλασμινογόνου (μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 6) και κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα. Το πλασμινογόνο συντίθεται στο ήπαρ και αποτελεί πρωταρχικό συστατικό του ινωδολυτικού συστήματος. Όταν μετατραπεί σε πλασμίνη διασπά θρόμβους ινικής και πρωτεολύει τους παράγοντες V και VII.

Η Apo(α) μοιάζει δομικά με το πλασμινογόνο. Οι αλληλουχίες Kringle 4/Kringle 5 της Apo(α) έχουν εξαιρετική ομοιότητα με το πλασμινογόνο που πλησιάζει το 80-90% και



η ενεργός ενζυμική περιοχή διαφέρει μόνο στην αντικατάσταση του αμινοξέος αργινίνη από σερίνη στην περίπτωση της Apo(α). Η μικρή αυτή διαφοροποίηση είναι εξαιρετικά σημαντική αφού καθιστά το μόριο της Apo(α) μη ικανό να ενεργοποιηθεί και να έχει ενζυμική δράση. Εξαιτίας αυτής της ομοιότητας, η Lp(α) παρεμποδίζει τη θρομβολυτική διαδικασία, επάγοντας τη θρόμβωση. Σε κάποιους Kringle 4 τύπους αλληλουχιών της Apo(α), ανευρίσκονται θέσεις σύνδεσης με μόρια λυσίνης (Lysine Binding Sites[LBS]), που βρίσκονται στην ApoB-100, στο ιωδογόνο και στο ιώδες. Αυτές οι θέσεις σύνδεσης έχουν κρίσιμο ρόλο στην αντινωδολυτική δράση της Apo (α). Επίσης, η Lp(α) διεγείρει την παραγωγή του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1, plasminogenactivator inhibitor-1)(2), το οποίο βρίσκεται στα ενδοθηλιακά και στα λεία μυϊκά κύτταρα των φυσιολογικών αγγείων και σε μεγάλες ποσότητες στις αθηρωματικές πλάκες. Έτσι η Lp(α) λειτουργεί ως θρομβογόνος παράγοντας (16,17,18).

#### **Χαρακτηριστικά Λιποπρωτεΐνης (α)**

Το σχήμα της είναι σφαιρικό, έχοντας διάμετρο ~ 25 nm και πυκνότητα 1,05 -1,12 g/ml.

Η Lp (α) αποτελείται από μία μονάδα LDL και δύο πρωτεϊνικές μονάδες [απολιποπρωτεΐνη (α) και απολιποπρωτεΐνη B-100].

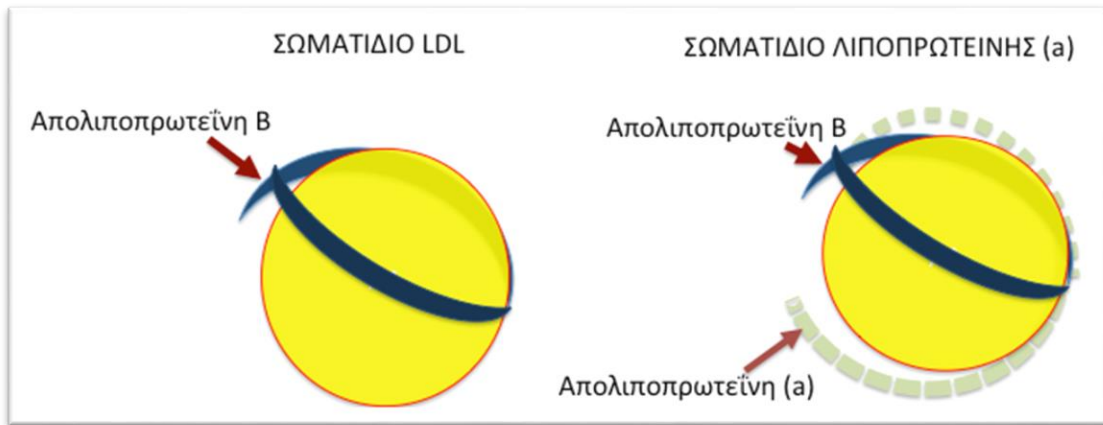
Το σωματίδιο LDL της Lp(α), έχει σχεδόν την ίδια σύσταση λιπιδίων (μεγαλύτερη συγκέντρωση των εξοζονών, της εξοζαμίνης και του σιαλικού οξέος) με το ελεύθερο σωματίδιο της LDL.

Παρατηρούνται 6 διαφορετικά αλλήλια: Lp(α)F, Lp(α)B, Lp(α)S1, Lp(α)S2, Lp(α)S3 και Lp(α)S4, ενώ ο μέσος όρος ζωής είναι 3-3,5 ημέρες.

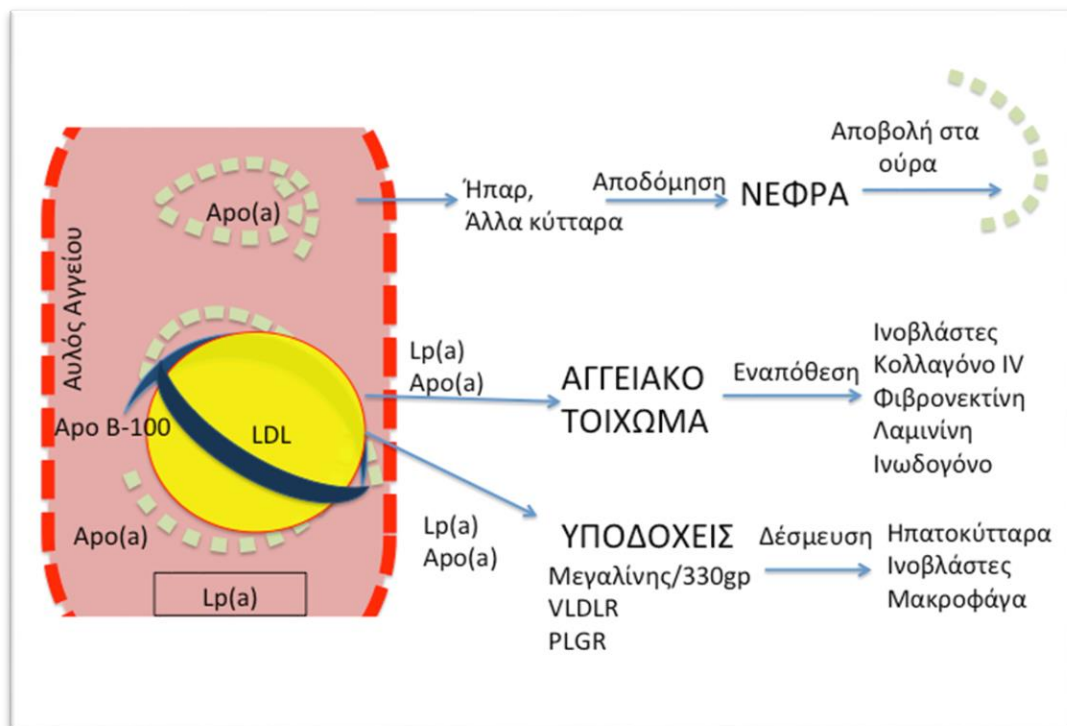
Ο ρυθμός κάθαρσης είναι περίπου 0,26-0,36 ημέρες και ο ρυθμός σύνθεσης  $5,0 \pm 3,4$  mg/kg ημερησίως.

Συνοψίζοντας, η Lp(α) αποτελείται από ένα σωματίδιο LDL, μια πρωτεϊνική μονάδα απολιποπρωτεΐνης (α) και μια δεύτερη πρωτεϊνική μονάδα, την απολιποπρωτεΐνη B-100. Η απολιποπρωτεΐνη (α) συνδέεται με την απολιποπρωτεΐνη B-100 με ένα δισουλφιδικό δεσμό.

Η Lp(α) παράγεται κυρίως στο ήπαρ και δεν προέρχεται από το μεταβολισμό άλλης, ούτε μεταβολίζεται σε άλλη λιποπρωτεΐνη.



**Σχήμα Α3.** Σχηματική απεικόνιση του Σωματιδίου LDL και του Σωματιδίου της Lp(a). LDL = low density lipoprotein, χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη.



**Σχήμα Α4.** Αποδόμηση των Σωματιδίων Λιποπρωτεΐνης (a): Apo(a) = apolipoprotein (a), απολιποπρωτεΐνη (a); Lp(a) = lipoprotein (a), λιποπρωτεΐνη (a); LDL = low density lipoprotein particle, σωματίδιο χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης; VLDLR = very low density lipoprotein receptor, υποδοχέας πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης; PLGR = plasminogen receptor, υποδοχέας πλασμινογόνου.

Τα σωματίδια  $Lp(\alpha)$  μπορούν να αναγνωριστούν από τους υποδοχείς LDLR και να αποδομηθούν όπως και τα σωματίδια LDL και επιπλέον μπορούν να προσληφθούν από τα ηπατοκύτταρα, τα μακροφάγα και τους ινοβλάστες μέσω των υποδοχέων VLDLR και  $Lp(\alpha)/apo(\alpha)$  και να αποδομηθούν (19,20,21).

### **Γενετικός προσδιορισμός**

Οι συγκεντρώσεις της  $Lp(\alpha)$  στο πλάσμα εξαρτώνται κυρίως από γενετικούς και πολύ λιγότερο από περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Το σωματίδιο της  $Lp(\alpha)$  καθορίζεται κυρίως από το γονίδιο της απολιποπρωτεΐνης ( $\alpha$ ) που ονομάζεται *LPA* το οποίο κωδικοποιείται στο χρωμόσωμα 6. Υπάρχει ανάστροφη συσχέτιση μεταξύ της  $apo(\alpha)$  και των συγκεντρώσεων  $Lp(\alpha)$ .

### **Νοσήματα και παράγοντες που επηρεάζουν την $Lp(\alpha)$**

#### **Μη γενετικοί παράγοντες**

Οι ερευνητές παρατήρησαν ότι οι Αφροαμερικανοί έχουν υψηλότερα επίπεδα  $Lp(\alpha)$  στο πλάσμα (1.6-2 φορές) συγκριτικά με τους Καυκάσιους, ενώ οι Ισπανόφωνοι αυτόχθονες έχουν χαμηλότερα επίπεδα. Οι ασιατικοί πληθυσμοί βρίσκονται στο ενδιάμεσο, με τους Ινδούς να έχουν υψηλότερες τιμές από τους Κινέζους. Παρόμοια ευρήματα δείχθηκε να ισχύουν και στα παιδιά (22). Η μέση τιμή της  $Lp(\alpha)$  στο πλάσμα ήταν τρεις φορές υψηλότερη στους Αφροαμερικανούς συγκριτικά με τους λευκούς Αμερικανούς. Ωστόσο, έχουν μικρότερο κίνδυνο για ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων συγκριτικά με τους λευκούς, πιθανόν λόγω ενός λιγότερου αθηρογόνου λιπιδαιμικού προφίλ (χαμηλότερα επίπεδα της LDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων και υψηλότερα της HDL χοληστερόλης) (23). Ενδεχομένως τα αυξημένα επίπεδα HDL χοληστερόλης ισοσταθμίζουν την αθηρογόνο δράση της  $Lp(\alpha)$  (24).

Οι γυναίκες έχουν περίπου 12% υψηλότερα επίπεδα  $Lp(\alpha)$  σε σχέση με τους άνδρες, ενώ παρατηρείται αύξηση κατά 8-13% μετά την εμμηνόπαυση και μείωσή της με την θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Ενδιαφέρουσες παρατηρήσεις προέρχονται από μελέτη που έδειξε πως δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στις συγκεντρώσεις της  $Lp(\alpha)$  μεταξύ αγοριών και κοριτσιών που ήταν αδέρφια, με θετικό οικογενειακό ιστορικό πρώιμης Σ.Ν. Άλλη μελέτη σε ευρωπαϊκό πληθυσμό έδειξε παρόμοιες τιμές της  $Lp(\alpha)$

σε άνδρες και γυναίκες χωρίς Σ.Ν., αλλά διπλάσια συγκέντρωση στις γυναίκες, όταν είχαν Σ.Ν. Επιπρόσθετα στο ίδιο γκρουπ ασθενών όταν αξιολογήθηκαν άτομα με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, βρέθηκε ότι είχαν παρόμοια επίπεδα Lp(α) άνδρες και γυναίκες, όμως οι γυναίκες με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου είχαν υψηλότερα επίπεδα.

Η σωματική άσκηση στις περισσότερες μελέτες βρέθηκε ότι μειώνει τα επίπεδα της Lp(α), ωστόσο η μείωση αυτή δεν είναι σημαντική (25).

Οι Marcovina και συνεργάτες παρατήρησαν χαμηλότερα επίπεδα της Lp(α) στο πλάσμα κατά 48% στα άτομα που τρέφονταν καθημερινά με ψάρια συγκριτικά με τους χορτοφάγους (26). Παρόμοια αποτελέσματα ανέφεραν οι Li και συνεργάτες (27). Η προσθήκη μονοακόρεστων και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στη διατροφή είναι προτιμότερη από τις πρωτεΐνες και τους υδατάνθρακες όσον αφορά τη ρύθμιση των επιπέδων της Lp(α), χωρίς όμως η επίδραση αυτή να είναι σημαντική. Μετεμμηνοπαυσιακές υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες μετά από εξάμηνη υποθερμιδική δίαιτα εμφάνισαν μείωση κατά 4% των επιπέδων της Lp(α) στον ορό.

### **Μεταβολικά Νοσήματα που επηρεάζουν τα επίπεδα της Lp(α)**

Η οικογενής υπερχοληστερολαιμία, η οικογενής συνδυασμένη δυσλιπιδαιμία και η οικογενής ανωμαλία της απολιποπρωτεΐνης B-100, μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα της Lp(α).

Έτσι, οι Widhalm και συνεργάτες σύγκριναν τα επίπεδα της Lp(α) του πλάσματος παιδιών με οικογενή υπερχοληστερολαιμία και υπέρβαρων παιδιών (28). Βρέθηκε ότι τα παιδιά με οικογενή υπερχοληστερολαιμία είχαν αυξημένα επίπεδα Lp(α) περισσότερο από 60 mg/dl στο πλάσμα συγκριτικά με τα υπέρβαρα παιδιά, εύρημα όχι στατιστικά σημαντικό (<0,05).

Οι Carmena και συνεργάτες σύγκριναν τα επίπεδα της Lp(α) στο πλάσμα 98 παιδιών με οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Μελετήθηκαν 66 υγιή παιδιά από οικογένειες με οικογενή υπερχοληστερολαιμία και 392 παιδιά με φυσιολογικά λιπίδια. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών αυτών ομάδων. Αξίζει επίσης να σημειωθεί, ότι συγκρίνοντας τα επίπεδα της Lp(α) των νορμολιπιδαιμικών ατόμων με το σύνολο των παιδιών (164 παιδιά) των οικογενειών με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, τα επίπεδα της Lp(α) βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα στα νορμολιπιδαιμικά άτομα (29).

Οι Cicero και συνεργάτες εξέτασαν τα επίπεδα της Lp(α) σε 138 άτομα (74 άνδρες και 64 γυναίκες) με οικογενή συνδυασμένη δυσλιπιδαιμία, ηλικίας 16-88 ετών και σε 438 (238 άνδρες και 200 γυναίκες) υγιή άτομα ηλικίας 16-91 ετών. Ο μέσος όρος των επιπέδων της Lp(α) ήταν υψηλότερος στα άτομα με οικογενή συνδυασμένη δυσλιπιδαιμία συγκριτικά με τα υγιή άτομα. Δεν υπήρξε διαφορά στα επίπεδα της Lp(α) μεταξύ ανδρών και γυναικών, αλλά ούτε και μεταξύ των διαφόρων ηλικιακών ομάδων (30).

### **Νοσήματα ήπατος-νεφρών**

Σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια οποιασδήποτε αιτιολογίας, όπως πρωτοπαθής κίρρωση ήπατος, χολόσταση, τοξικότητα φαρμάκων, χρόνια χρήση αλκοόλ, τα επίπεδα της Lp(α) μειώνονται. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η σύνθεσή της γίνεται στο ήπαρ. Η μείωση αυτή είναι παροδική και με τη βελτίωση της ηπατικής ανεπάρκειας τα επίπεδα της Lp(α) επανέρχονται στα αρχικά.

Το νεφρωσικό σύνδρομο και το τελικό στάδιο της νεφρικής ανεπάρκειας αυξάνουν τα επίπεδα της Lp(α) 2-3 φορές, ενώ υπάρχει σημαντική μείωση της αποβολής της Apo(α) από τα ούρα όταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης GFR είναι  $< 70$  ml/min (31).

### **Κύριοι μη γενετικοί παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα της Lp(α)**

<b>Μη-γενετικοί Παράγοντες</b>	<b>Μεταβολή επιπέδων της Lp(α)</b>
Οξείες καταστάσεις	2-3 φορές αύξηση
Νοσήματα νεφρών	3 φορές αύξηση
Νοσήματα ήπατος	>90% μείωση
Κατανάλωση αλκοόλης	20-60% μείωση

### **Ορμόνες, Φάρμακα, Κυτοκίνες**

Αρκετά φάρμακα που χορηγούνται για τη θεραπεία χρόνιων νοσημάτων, όπως φάρμακα για την θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων, μειώνουν τα επίπεδα της Lp(α).

Τα αντιβιοτικά είναι επίσης δυνατόν να μεταβάλλουν τα επίπεδα της Lp(α) στα παιδιά. Μετά από δεκαήμερη αγωγή με αντιβιοτικά όπως η αμοξικιλίνη / κλαβουλανικό οξύ, η λορακαρμπέφη, η τριμεθοπρίμη - σουλφαμεθοξαζόλη και η κλαριθρομυκίνη, τα επίπεδα της Lp(α) στον ορό ανευρέθησαν υψηλότερα σε σχέση με εκείνα προ της

θεραπείας, χωρίς όμως να ξεπερνούν τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές που ορίζονται για τους ενήλικες και πιθανόν και για τα παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω. Η αύξηση ήταν μεγαλύτερη στα παιδιά που χορηγήθηκε τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη. Η χορήγηση κεφακλόρης δε φάνηκε να αυξάνει τα επίπεδα της Lp(α). Η πιθανή επιβάρυνση του λιπιδαιμικού προφίλ των παιδιών εξαιτίας της βραχυχρόνιας χορήγησης αντιβιοτικών, πιθανόν δεν μπορεί να θεωρηθεί κρίσιμη για τη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης, η οποία εξελίσσεται σε χρονικό διάστημα αρκετών ετών. Όμως θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν ότι η χρήση αντιβιοτικών στον παιδικό πληθυσμό είναι συχνή, καθώς και ότι υπάρχουν ομάδες παιδιών που λαμβάνουν μακροχρόνια χημειοπροφύλαξη. Πιθανόν η επιβάρυνση στις ομάδες αυτές είναι μεγαλύτερη (32).

### **Ορμόνες**

Ορμονικά σκευάσματα όπως τα οιστρογόνα, η προγεστερόνη, η τεστοστερόνη και τα ανάλογά τους μειώνουν τα επίπεδα της Lp(α) κατά 40%. Ο μηχανισμός μείωσής της δεν είναι γνωστός, ωστόσο η μείωση αυτή φαίνεται ότι είναι παροδική.

Επίσης έχει διαπιστωθεί ότι τα επίπεδα της Lp(α) αυξάνονται στον υποθυρεοειδισμό, ενώ η χορήγηση θυρεοειδικών ορμονών μειώνει τα επίπεδά της (33).

### **Υπολιπιδαιμικά φάρμακα**

Τα κλασικά υπολιπιδαιμικά φάρμακα όπως οι στατίνες και οι φιβράτες φαίνεται ότι δεν επηρεάζουν ή επηρεάζουν σε μικρό βαθμό τα επίπεδα της Lp(α) στον ορό. Το νικοτινικό οξύ και τα ανάλογά του φαίνεται ότι μειώνουν τα επίπεδα της Lp(α) στον ορό σε μεγαλύτερο βαθμό.

Η Lp(α) συμπεριφέρεται ως πρωτεΐνη οξείας φάσης, με βάση το γεγονός πως οι αλληλουχίες του γονιδίου της Apo(α) περιέχουν αρκετές περιοχές όμοιες με εκείνες της IL-6 που αυξάνουν την μεταγραφή του γονιδίου Lp(α).

Κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η αύξηση της Lp(α) στο πλάσμα σε οξείες καταστάσεις, οδηγεί σε προσκόλληση στα σημεία τραυματισμού μέσω μεμβρανικών υποδοχέων των μακροφάγων και των αιμοπεταλίων. Έτσι, ενεργοποιείται το ινώδες, αναστέλλοντας τη λύση του σχηματισμένου θρόμβου. Σε μελέτη οι Anne Langsted και συνεργάτες, βρήκαν άμεση συσχέτιση μεταξύ αυξημένων επιπέδων Lp(α) και

χαμηλού κινδύνου για εγκεφαλική αιμορραγία ή αιμορραγία από τους αεραγωγούς. Αυτό το εύρημα είναι ενδεικτικό για τον ρόλο του μορίου της Lp(α) στην αιμόσταση. Οι συγγραφείς αυτοί περιγράφουν συγκεκριμένο τρόπο σύνδεσης του μορίου της Lp(α) με την ινική που εξηγεί τη δράση αυτή (34).

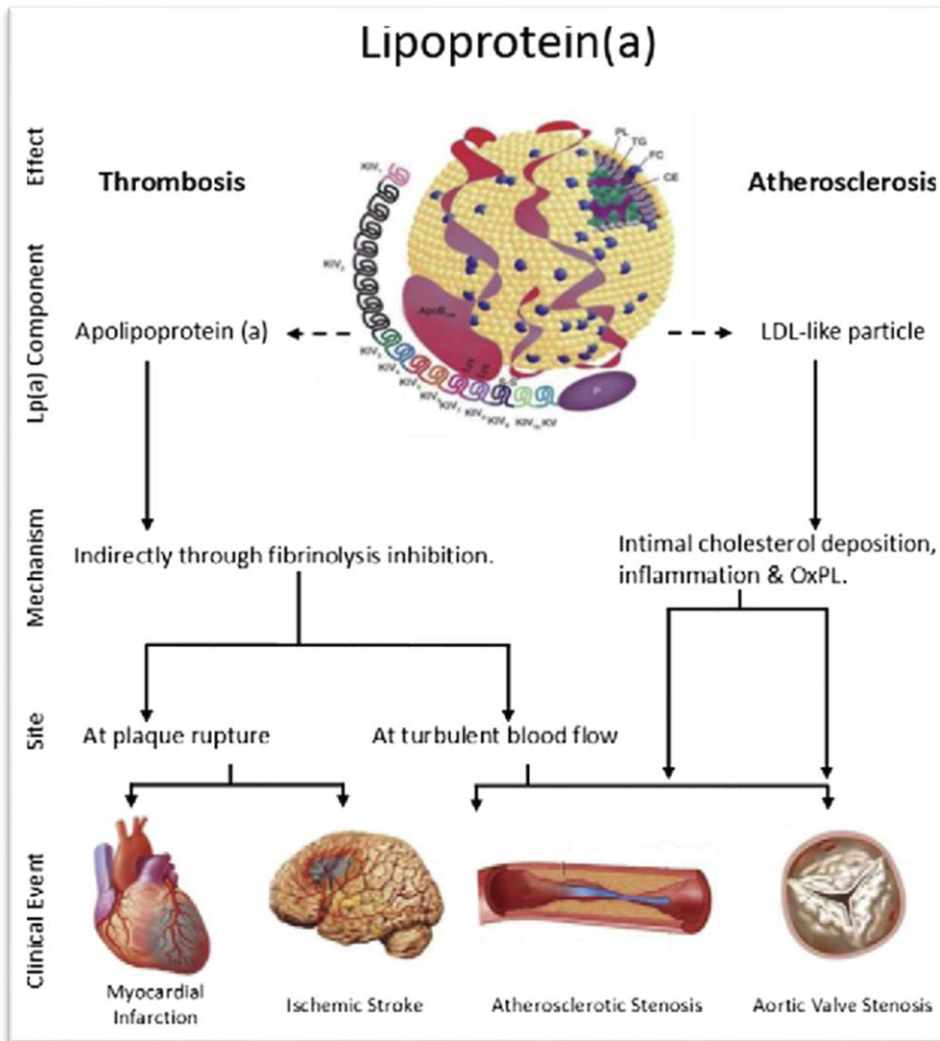
Οι ιδιότητες της Lp(α) ως αυξητικού παράγοντα προάγουν την επιδιόρθωση των τραυματισμένων κυττάρων και την εναπόθεση της χοληστερόλης της. Η Apo(α) μοιάζει δομικά με το πλασμινογόνο και εξαιτίας αυτής της ομοιότητας η Lp(α) παρεμποδίζει τη θρομβολυτική διαδικασία διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στη θρόμβωση, ενώ διεγείρει την παραγωγή PAI-1 που είναι αναστολέας της ινωδόλυσης.

### **Lp(α) και καρδιαγγειακός κίνδυνος.**

Τα αυξημένα επίπεδα της Lp(α) συσχετίστηκαν με την στεφανιαία νόσο, τις αθηρωματικές στενώσεις των καρωτίδων, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και επιπλέον την περιφερική αρτηριοπάθεια. Οι Kostner και συνεργάτες ήταν οι πρώτοι που θεώρησαν ότι τα επίπεδα της Lp(α) στο πλάσμα > από 30 mg/dl αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου (35).

Εκτός από τη συσχέτιση των επιπέδων της Lp(α) με τη στεφανιαία νόσο, έχει αποδειχθεί πως υπάρχει ισχυρή συσχέτιση με τη στένωση της αορτικής βαλβίδας και των νεφρικών αρτηριών (36), καθώς και με τα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, όπως φαίνεται σχηματικά στην εικόνα 2.

Να προσθέσουμε πως πολύ πρόσφατη μελέτη δείχνει αιτιολογική συσχέτιση της Lp(α) με την ανάπτυξη κολπικής μαρμαρυγής, με τις πιθανές επιδράσεις της Lp(α) στον μυοκαρδιακό ιστό, ενώ φαίνεται πως ο ρόλος αυτός είναι ανεξάρτητος από την επίδρασή της στην αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο (36<sup>α</sup>).



**Εικόνα 2.** Συσχέτιση της Lp(a) με το έμφραγμα του μυοκαρδίου, την στένωση της αορτικής βαλβίδας και των νεφρικών αρτηριών, καθώς και με τα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.

Τα αποτελέσματα πολυάριθμων μελετών, δείχνουν ότι οι αυξημένες συγκεντρώσεις της Lp(a) στον ορό σχετίζονται με τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Όμως αυτό μπορεί να οφείλεται στη μεθοδολογία προσδιορισμού της Lp(a), στην συνύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου, κυρίως υψηλών τιμών της LDL χοληστερόλης και ειδικά στην παρουσία της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας.

Οι δράσεις της Lp(a) αφορούν κυρίως την αθηρογένεση και την αναστολή της ινωδόλυσης.



## **Lp(α) και αθηρογένεση**

Τα σωματίδια της ApoA έχουν βρεθεί στο αθηρωματικό αρτηριακό τοίχωμα και όχι σε φυσιολογικό τοίχωμα, που σημαίνει ότι η Lp(α) εισέρχεται στο αγγειακό τοίχωμα μετά την δημιουργία των αθηρωματικών βλαβών.

### **Οξείδωση των σωματιδίων Lp(α)**

Έχουν βρεθεί οξειδωμένα σωματίδια Lp(α) στις αθηρωματικές πλάκες των καρωτιδικών αρτηριών.

Τα οξειδωμένα σωματίδια Lp(α) προσλαμβάνονται από τα μακροφάγα μέσω των ειδικών υποδοχέων Lp(α)/ApoA, εισέρχονται στο κύτταρο όπου γίνεται η εναπόθεση της χοληστερόλης και η έναρξη της αθηρογένεσης.

Επίσης, τα σωματίδια αυτά προκαλούν την ενεργοποίηση της ινωδόλυσης μέσω μείωσης της δράσης του πλασμινογόνου και αύξησης της σύνθεσης του PAI-1 στα ενδοθηλιακά κύτταρα, προκαλώντας έτσι διαταραχές στην αγγειοδιαστολή.

Εξαιτίας της δομικής ομοιότητας της Apo(α) με το πλασμινογόνο, η Lp(α) παρεμποδίζει τη θρομβολυτική διαδικασία, οδηγεί στη διατήρηση του σχηματισμένου θρόμβου και μπορεί να προκαλέσει στένωση ή και απόφραξη του αυλού του αγγείου με επακόλουθο την εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων.

### **Lp(α) και καρδιαγγειακός κίνδυνος-μελέτες**

Η ομάδα Emerging Risk Factors Collaboration έδειξε ότι οι γυναίκες έχουν κατά 12% υψηλότερα επίπεδα Lp(α) σε σχέση με τους άνδρες, ενώ διαπιστώθηκε επιπλέον αύξηση κατά 8-13% μετά την εμμηνόπαυση και μείωση των επιπέδων όταν χορηγείται θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (24).

### **Lp(α) και Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ)**

Τα άτομα με ΣΔ έχουν κατά 11% χαμηλότερα επίπεδα Lp(α) στο πλάσμα από τους μη διαβητικούς ασθενείς. Ωστόσο, τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα. Σε μια άλλη μελέτη (37) δεν βρέθηκε διαφορά μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών. Οι Mora και συνεργάτες σε μια μελέτη που συμπεριέλαβε 26.746 γυναίκες, βρήκαν υψηλότερη επίπτωση ΣΔ στα άτομα με χαμηλότερα επίπεδα της Lp(α) στον ορό, συγκριτικά με τα άτομα με υψηλότερα επίπεδα. (38)

Σε μια άλλη μελέτη που περιλάμβανε 815 ασθενείς βρέθηκε ότι υπάρχει αντίστροφη σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης Lp(a) και του κινδύνου ΣΔ τύπου 2. Ο κίνδυνος ΣΔ ήταν υψηλότερος όταν τα επίπεδα της Lp(a) ήταν  $<7$  mg / dL (39).

Ομοίως, σε μια άλλη μελέτη με 340 ασθενείς, ανευρέθησαν χαμηλά επίπεδα Lp(a) σε ασθενείς με πτωχό γλυκαιμικό έλεγχο, επιβάρυνση της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος και μακροαγγειοπάθεια. (40)

Όταν μελετήθηκε η σχέση των επιπέδων της Lp(a) και HbA<sub>1c</sub> σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή, βρέθηκε ότι παθολογικά αυξημένα επίπεδα Lp(a) συνοδεύονται από αυξημένα επίπεδα HbA<sub>1c</sub>, ενώ η αποτελεσματική ρύθμιση του ΣΔ και η βελτίωση της HbA<sub>1c</sub> οδήγησε σε στατιστικά σημαντική πτώση των επιπέδων της Lp(a) (40). Σε μια άλλη μελέτη φαίνεται ότι η Lp(a) ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για υποτροπιάζοντα καρδιαγγειακά επεισόδια σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, υποδηλώνοντας ότι ο προσδιορισμός της Lp(a) μπορεί να βοηθήσει στην διαστρωμάτωση του κινδύνου για ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 μετά από το πρώτο καρδιαγγειακό επεισόδιο.

Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου I τα επίπεδα της Lp(a) στον ορό είναι αυξημένα ή δεν επηρεάζονται (41,42).

### Σχέση Μεταξύ Lp(a) και Στεφανιαίας Νόσου

Στις περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες φαίνεται ότι οι αθηρωματικές βλάβες, είτε ως πρωταρχικές στενώσεις είτε ως επαναστενώσεις των στεφανιαίων αρτηριών, τόσο στα αυτόχθονα αγγεία όσο και στα μοσχεύματα, συσχετίζονται θετικά με τα επίπεδα της Lp(a) στον ορό. (Πίνακας Α).

**Πίνακας Α.**

<i>Συγγραφείς, Έτος</i>	<i>Άτομα</i>	<i>Lp(a) (mg/dl)</i>	<i>Ανεξάρτητος ΠΚ ή Συσχέτιση</i>
Guan και συν,(43), 2015	4.592 8,5χρόνια παρακολούθησης	>30  >50	Θετική για ΣΝ στους Αφροαμερικανούς και Λευκούς Θετική για ΣΝ στους Κινέζους και Ισπανούς

Nestel και συν, (44), 2013	7.863	>73	Θετική για ΣΝ, Ειδικά >73 mg/dl
Kamstrup και συν, (45), 2013	9.000	>120	3-4 φορές σε ΣΝ
Kwon και συν, (46), 2013	6.000	>20,1	1,8 φορές σε ΣΝ
Virani και συν, (47), 2012	13.318 20χρόνια παρακολούθησης	≤10 vs>10 ≤20 vs>20 ≤30 vs>30	3-4 φορές σε ΣΝ
Gurdasani και συν, (48), 2012	2.000	>25	Θετική με ΣΝ και περιφερική αρτηριοπάθεια
Ergou και συν, (49), 2010	58.000	Μικρότερες Απο(α)ισομορ φές	2 φορές υψηλότερα σε ΣΝ και ΑΕΕ
Boden-Albala και συν, (50), 2010	730	≥30	Θετική με ΑΕΕ. Υψηλότερη στους άνδρες και στους Αφροαμερικανούς
Gómez και συν, (51),2009	1.371	>60	Θετική με OEM
Knoflach και συν, (52), 2009	205 γυναίκες ηλικίας 18-22 ετών	≥30	Θετική με το CIMT
Takagi και συν, (53), 2009	2.000		Θετική με ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής
Smolders και συν, (54), 2007	31 μελέτες 50.000	≥30	Θετική με ΑΕΕ
Ohira και συν, (55), 2006	14.000 13,5 χρόνια παρακολούθησης	30	Θετική με τα ΑΕΕ εκτός των Καυκάσιων ανδρών
Frohlich και συν, (56), 2004	530		2 φορές υψηλότερα σε ΣΝ
Sposito και συν, (57), 2001	182 εμμηνοπαυσιακές γυναίκες		2-3 φορές υψηλότερα σε ΣΝ
Danesh και συν, (58),2000	27 μελέτες, 10 χρόνια παρακολούθηση, 5.500 ασθενείς	20-100	Θετική με τη ΣΝ
Cantin και συν,(59), 1998	2.000	>30	Αρνητική για τη ΣΝ
Stampfer και συν,(60), 1992	15.000	>30	Αρνητική για το OEM
Maranhão και συν, (61),1991	162	>25	2,3 φορές υψηλότερα σε ΣΝ
Rhoads και συν, (62), 1986	711	>30	<60 ετών-2,3; 60-69 ετών-1,6 και >70 ετών-1,2 φορές υψηλότερα σε OEM

Murai και συν, (63), 1986	426	>17	Θετική με τη ΣΝ και ΑΕΕ
Kostner και συν, (64), 1981	183	>50	2,3 φορές υψηλότερα σε OEM

*ΠΚ = παράγοντες κινδύνου; ΣΝ = στεφανιαία νόσος; OEM = οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου; ΑΕΕ = αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο; CIMT = carotid intima-media thickness; Apo = απολιποπρωτεΐνη.*

Η Lp(α) παρουσιάζει στατιστικά σημαντικά αυξημένα επίπεδα σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια, σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Η διαφορά αυτή είναι σημαντικότερη σε ασθενείς νεαρότερων ηλικιών. (65).

Στη μελέτη HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) που συμπεριλήφθηκαν 2.763 γυναίκες, διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες με στεφανιαία νόσο είχαν αυξημένα επίπεδα της Lp(α) στον ορό, συγκριτικά με τις γυναίκες χωρίς ΣΝ (66).

Στη μελέτη PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study), όπου αξιολογήθηκαν άνδρες υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων, βρέθηκε πως η προσθήκη αυξημένων τιμών Lp(α) σε αυτούς τους άνδρες, αύξανε περαιτέρω τον ολικό κίνδυνό τους (67).

Στη μελέτη PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly), η οποία συμπεριέλαβε άτομα ηλικίας 70-82 ετών τα οποία παρακολουθήθηκαν για 3,2 έτη και διαπιστώθηκε ότι οι ηλικιωμένοι με ιστορικό καρδιαγγειακών παθήσεων είχαν υψηλότερα επίπεδα της Lp(α) συγκριτικά με τα άτομα χωρίς καρδιαγγειακές παθήσεις (68).

Σε μια άλλη μελέτη οι Kamstrup και συνεργάτες (μελέτη Copenhagen City Heart Study), έδειξαν ότι πολύ υψηλά επίπεδα της Lp(α) στον ορό αυξάνουν τον κίνδυνο για εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά 3-4 φορές συγκριτικά με τα χαμηλότερα επίπεδά της. Ομοίως ο 10ετής κίνδυνος αυξάνεται κατά 20% και 35% στις υψηλού κινδύνου γυναίκες και στους υψηλού κινδύνου άνδρες, αντιστοίχως (69).

Τα αυξημένα επίπεδα της Lp(α) στον ορό μπορούν να προβλέψουν την εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων. Σε μια μελέτη που περιλάμβανε 2.769 ασθενείς που παρακολουθήθηκαν για 3 έτη και υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφικό έλεγχο, βρέθηκε ότι τα επίπεδα της Lp(α) στον ορό είχαν θετική συσχέτιση με την έκταση των στενώσεων των στεφανιαίων αρτηριών και ότι μπορούσε να προβλεφθεί η ανάγκη για επαναγγείωση στους ασθενείς με μη ικανοποιητικό έλεγχο των επιπέδων της LDL χοληστερόλης (70).

Τα αυξημένα επίπεδα της Lp(α) συσχετίζονται επίσης με την εμφάνιση ασβέστωσης στα στεφανιαία αγγεία όταν αυτή προσδιορίζεται με αξονική τομογραφία.

Μελετήθηκαν 147 ασθενείς και χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες ανάλογα με την πρόοδο των ασβεστώσεων (χαμηλό προς υψηλό) και βρέθηκε ότι οι ασθενείς με εκτεταμένες ασβεστώσεις είχαν υψηλότερα επίπεδα Lp(α) στον ορό, παρά το γεγονός ότι ελάμβαναν υπολιπιδαιμική αγωγή με στατίνη (71).

Τα αποτελέσματα της μελέτης μπορούν να θεωρηθούν συμπληρωματικά της μελέτης JUPITER (Justification for the use of statin in prevention: An intervention trial evaluating rosuvastatin), όπου μεταξύ των συμμετεχόντων που έλαβαν θεραπεία με ισχυρή στατίνη, η Lp(α) ήταν ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας του υπολειπόμενου κινδύνου.(72).

Σε μια άλλη μελετη που περιλάμβανε 3313 ασθενείς, βρέθηκε ότι τα επίπεδα της Lp(α) καθώς και οι γονιδιακές παραλλαγές της δεν σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα από καρδιαγγειακή νόσο, όταν η διάγνωση της στεφανιαίας νόσου έχει ήδη τεθεί και κατά συνέπεια δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί δείκτες θνητότητας σε αυτή την ομάδα ασθενών (73).

Σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν υπολιπιδαιμική αγωγή φαίνεται ότι τα αυξημένα επίπεδα της Lp(α) σχετίζονται με αυξημένη επίπτωση στεφανιογραφικά επιβεβαιωμένης ΣΝ (74).

Τέλος, ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά νοσήματα, ιδιαίτερα σε πρωτογενή πρόληψη, ξεκινά σε τιμές Lp(α) > από 30 mg/dl (75).

### **Μελέτες Εξέλιξης των Στεφανιαίων Βλαβών**

Οι Tamura και συνεργάτες μελέτησαν την εξέλιξη των στεφανιαίων βλαβών με στεφανιογραφία σε ασθενείς που είχαν υποστεί παλαιότερο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι ερευνητές βρήκαν ότι η επαναστένωση των στεφανιαίων αρτηριών ή η εμφάνιση νέων στενώσεων και η ανάγκη για επαναγγείωση στους ασθενείς με επίπεδα της Lp(α) στον ορό > από 30 mg/dl, ήταν κατά 50% αυξημένη συγκριτικά με ασθενείς χωρίς επιδείνωση της νόσου (16%) (76).

Οι Terres και συνεργάτες παρακολούθησαν 79 ασθενείς με στεφανιαία νόσο και τουλάχιστον μία στένωση  $\geq 50\%$  στις στεφανιαίες αρτηρίες. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφικό έλεγχο 2 φορές με διαφορά 2-3 μηνών. Σε 21 ασθενείς στη δεύτερη στεφανιογραφία βρέθηκε πρόοδος των βλαβών, από τους οποίους οι 15 είχαν τα επίπεδα της Lp(α) στον ορό πάνω από 25 mg/dl (77).

Σε πολλές μετα-αναλύσεις επιβεβαιώνεται η συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων Lp (α) και των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

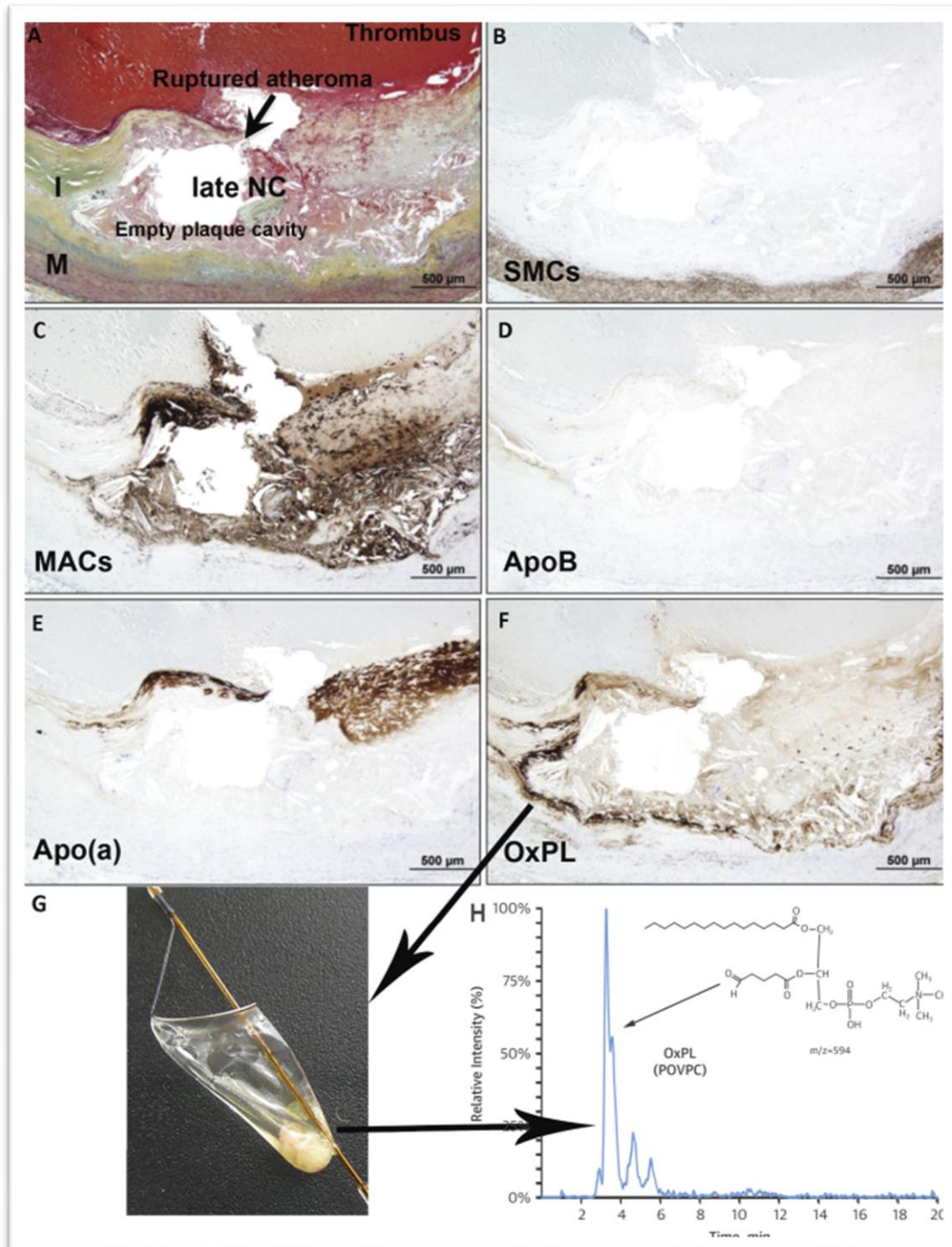
Οι Craig και συνεργάτες αναλύοντας τα αποτελέσματα 12 μελετών βρήκαν ότι τα άτομα τα οποία ανέπτυξαν ΣΝ κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, είχαν υψηλότερα επίπεδα της Lp (α) στον ορό, συγκριτικά με τα άτομα που δεν ανέπτυξαν ΣΝ (78).

Σε μια άλλη μετα-ανάλυση 18 προοπτικών μελετών στην οποία συμπεριλήφθηκαν 4.000 ασθενείς με ΣΝ, βρέθηκε ότι οι ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα της Lp(α), είχαν κατά 1,7 (95% CI: 1,4-1,9) αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ΣΝ (57). Ομοίως, σε άλλη μετα-ανάλυση 31 μελετών με 9870 ασθενείς με ΣΝ, ο σχετικός κίνδυνος για ανάπτυξη ΣΝ ήταν κατά 1,5 (95% CI: 1,3-1,8) αυξημένος (79).

Τα αποτελέσματα από 36 προοπτικές μελέτες στις οποίες συμπεριλήφθηκαν 126.634 άτομα με γνωστά αρχικά επίπεδα της Lp(α), έδειξαν συνεχή συσχέτιση της ΣΝ με τα αυξημένα επίπεδα της Lp(α), χωρίς να υπάρχει κάποιο όριο που να διακόπτει τη συσχέτιση αυτή. Ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΝ με αυξημένα επίπεδα Lp(α) ήταν 3,5, χωρίς να επηρεάζεται από το φύλο, την ηλικία και τους άλλους κλασικούς παράγοντες κινδύνου (24).

Ομοίως, αναλύθηκαν τα αποτελέσματα από 67 μελέτες όπου συμμετείχαν 181.663 άτομα, από τις οποίες οι 37 εξέτασαν την συσχέτιση της ΣΝ και των επιπέδων της Lp (α) στον ορό. Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε θετική συσχέτιση των επιπέδων της Lp(α) με την εμφάνιση ΣΝ (80).

### Σχέση μεταξύ Lp(α) και Εμφράγματος του Μυοκαρδίου (OEM)



**Εικόνα 3.** Παρουσία αφρωδών κυττάρων, μακροφάγων, ApoB, Apo(a) και οξειδωμένων φωσφολιπιδίων, σε στενωτικές βλάβες στεφανιαίων αγγείων με ρήξη και στις συσκευές παγίδευσης και προστασίας από θρόμβους (Distal Protection Devices), που ακολουθούνται από ενδοστεφανιαία διαδερμική παρέμβαση. JACC, Volume 69, Issue 6, 14 February 2017, Pages 692-711 A Test in Context: Lipoprotein (α): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. Sotirios Tsimikas MD.

Οι Rhoads και συνεργάτες σύγκριναν τα επίπεδα της Lp(α) 303 ατόμων με OEM και 408 ατόμων χωρίς OEM. Τα επίπεδα της Lp(α) στον ορό των ατόμων με OEM ανευρέθησαν αυξημένα σε σχέση με τα άτομα χωρίς OEM (81). Οι Ridker και συνεργάτες ανέλυσαν τα δεδομένα 14.916 ανδρών ηλικίας 40-84 ετών που συμμετείχαν στη μελέτη Physicians' Health Study. Η διάρκεια παρακολούθησης ήταν 5 έτη. Στη μελέτη αυτή δεν βρέθηκε συσχέτιση των επιπέδων της Lp(α) με τον κίνδυνο εμφάνισης OEM. Μια από τις εξηγήσεις που δόθηκαν ήταν πως ενδεχομένως η μακρόχρονη φύλαξη των καταψυγμένων δειγμάτων να αλλοίωσε το τελικό αποτέλεσμα (82).

Στη μελέτη GRIPS (Göttingen Risk Incidence and Prevalence Study) συμπεριλήφθηκαν 6.002 άνδρες ηλικίας 40-60 ετών και εξετάστηκε η συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της Lp(α) στον ορό και της συχνότητας εμφάνισης OEM κατά τη διάρκεια 5ετούς παρακολούθησης. Στην πολυμεταβλητή ανάλυση (multivariate analysis), ανευρέθη ότι η Lp(α) είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ισχαιμικής καρδιοπάθειας μετά από τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης, το οικογενειακό ιστορικό OEM, τα αυξημένα επίπεδα του πλασμινογόνου στο πλάσμα και της χαμηλής HDL χοληστερόλης (83).

Επίσης, έχει βρεθεί πως η πρόωγη εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα Lp(α) στον ορό σε σχέση με άτομα που δεν είχαν αυξημένα επίπεδα (84).

Οι Motta και συνεργάτες μελέτησαν την παροδική αύξηση της Lp(α) που παρατηρείται σε ασθενείς με OEM. Τα επίπεδα της Lp(α) κατά την πρώτη και την έβδομη ημέρα μετά το OEM συσχετίστηκαν με το μέγεθος της νέκρωσης και βρέθηκε ότι αυξημένα επίπεδα της Lp(α) σχετίζονταν με μεγαλύτερης έκτασης βλάβες του μυοκαρδίου (85). Σε μια άλλη μελέτη οι Igarashi και συνεργάτες παρακολούθησαν 127 ασθενείς με OEM που υποβλήθηκαν σε πρωτογενή αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για 35 μήνες. Οι ασθενείς που παρουσίασαν μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα (μη θανατηφόρο OEM, στηθάγχη), είχαν υψηλότερα επίπεδα της Lp(α) στον ορό όταν συγκρίθηκαν με ασθενείς που δεν παρουσίασαν μείζονα συμβάματα (86).

Επιπρόσθετα οι Morita και συνεργάτες βρήκαν ότι οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα Lp(α) και πρόσφατο OEM, παρουσιάζουν νωρίτερα κλινικά σημεία επαναστένωσης συγκρινόμενοι με όσους έχουν χαμηλά επίπεδα Lp(α) στον ορό και πρόσφατο OEM (87).



### **Σχέση μεταξύ Lp(α) και επαναστένωσης μετά από παρέμβαση**

Οι Hoff και συνεργάτες μελέτησαν 167 ασθενείς με αορτοστεφανιαία παράκαμψη που πραγματοποιήθηκε πριν από 0,7-14,3 χρόνια και υποβλήθηκαν όλοι σε στεφανιογραφικό έλεγχο. Τα επίπεδα της Lp(α) στον ορό ήταν διπλάσια στους ασθενείς στους οποίους βρέθηκαν στενώσεις των φλεβικών μοσχευμάτων όταν συγκρίθηκαν με εκείνους που δεν παρουσίασαν στενώσεις των μοσχευμάτων (88).

Οι Hearn και συνεργάτες αξιολόγησαν το επίπεδο αύξησης της Lp(α) στον ορό. Ασθενείς με επίπεδα μεγαλύτερα από 19 mg/dl, εμφάνισαν συχνότερα (89%) επαναστένωση όταν συγκρίθηκαν με ασθενείς με επίπεδα Lp(α) στον ορό μικρότερα από 19 mg/dl (58% επαναστένωση) (89).

Αξιολογήθηκε επίσης η συχνότητα εμφάνισης επαναστένωσης σε 240 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική. Οι ασθενείς αυτοί υποβλήθηκαν σε δεύτερο στεφανιογραφικό έλεγχο 4-6 μήνες μετά την αγγειοπλαστική. Κλινικά συμπτώματα επαναστένωσης παρατηρήθηκαν στο 40%, στους ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα της Lp(α) συγκριτικά με εκείνους που ήταν ασυμπτωματικοί (90).

Σε άλλη μελέτη οι Khorrami και συνεργάτες μελέτησαν 170 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική. Οι ασθενείς αυτοί υποβλήθηκαν σε δεύτερο στεφανιογραφικό έλεγχο μετά από 6 μήνες και το 36% των ασθενών παρουσίασαν επαναστένωση η οποία δεν σχετίζεται με τα επίπεδα της Lp(α) (91).

Σε άλλες μελέτες βρέθηκε ότι η αυξημένη Lp(α) είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου θανάτου σε ασθενείς με εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο και παράγοντας κινδύνου για επαναστένωση μετά από αγγειοπλαστική των στεφανιαίων, αντίστοιχα, ενώ άλλοι ερευνητές δεν βρήκαν συσχέτιση μεταξύ αυξημένων επιπέδων Lp(α) και επαναστένωσης (92,93,94).

Οι Kwon και συνεργάτες μελέτησαν 6.252 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφικό έλεγχο για διαγνωστικούς λόγους. Μετά από 3,2 χρόνια, 100 ασθενείς παρουσίασαν καρδιακά συμβάματα τα οποία συσχετίστηκαν με τα υψηλά επίπεδα της Lp(α) στον ορό (95).

### **Σχέση μεταξύ Lp(α) και περιφερικής αρτηριακής νόσου**

Η περιφερική αρτηριοπάθεια (ΠΑΝ), συχνότερα αφορά τις αρτηρίες των κάτω άκρων και των καρωτίδων και σπανίως τις νεφρικές ή άλλες αρτηρίες.

Οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν ότι τα άτομα με αυξημένα επίπεδα της Lp(α) έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης περιφερικής αποφρακτικής αρτηριοπάθειας (96,97,98,99,100).

### **Σχέση μεταξύ Lp(α) και στένωσης των καρωτίδων**

Οι Klein και συνεργάτες μελέτησαν τη συσχέτιση των επιπέδων της Lp(α) με την στένωση ή την εμφάνιση αθηρωματικών πλακών στις καρωτίδες σε 876 άτομα που εξετάστηκαν σε ιατρείο πρόληψης. Στένωση των καρωτίδων ανευρέθη σε 22 ασθενείς (2,5%). Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι τα επίπεδα της Lp (α) αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση στενώσεων των καρωτίδων, όχι όμως και για το σχηματισμό αθηρωματικών βλαβών. Επιπρόσθετα αξιολογήθηκε η σχέση των επιπέδων της Lp(α) με τις στενώσεις των καρωτίδων σε 196 ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ). Η νόσος των καρωτίδων ταξινομήθηκε ως μη αθηρωματική, αθηρωματική πλάκα χωρίς στένωση του αυλού και στένωση >50%. Βρέθηκε θετική συσχέτιση των επιπέδων της Lp(α) με την εμφάνιση αθηρωματικών πλακών στις καρωτίδες. Μελετήθηκε επίσης η σχέση των επιπέδων της Lp(α) με τις στενώσεις της ενδοκράνιας και της εξωκράνιας μοίρας των καρωτίδων. Αξιολογήθηκαν 1012 ασθενείς με ΑΕΕ και παρακολούθηθηκαν επί τρία έτη. [654 ασθενείς δεν είχαν στενώσεις των εγκεφαλικών αρτηριών, 198 ασθενείς εμφάνιζαν στενώσεις των εγκεφαλικών αρτηριών, 86 ασθενείς είχαν στενώσεις της εξωκράνιας μοίρας των καρωτίδων και 74 ασθενείς είχαν στενώσεις τόσο του ενδοκρανιακού όσο και του εξωκρανιακού τμήματος αυτών]. Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι οι ασθενείς με συνδυασμό στενώσεων των καρωτίδων, είχαν υψηλότερα επίπεδα της Lp (α) όταν συγκρίθηκαν με ασθενείς των άλλων ομάδων (101,102,103).

### **Σχέση μεταξύ του Γονιδίου Lp(α) και της στένωσης των Καρωτίδων**

Επιπρόσθετα μελετήθηκαν οι γονότυποι 9 πολυμορφισμών του γονιδίου Lp(α) σε 530 ασθενείς με στενωτική νόσο των καρωτίδων. Βρέθηκε θετική συσχέτιση των πολυμορφισμών rs 10455872, rs 6919346 και rs 3123629 με τη νόσο των καρωτίδων. Όμως, όταν στην ανάλυση προστέθηκαν τα επίπεδα της Lp(α) αυτή η σημαντικότητα έπαυσε να υπάρχει (104).

### **Σχέση μεταξύ Lp(α) και στενώσεων των αρτηριών των κάτω άκρων**

Στη μελέτη Edinburgh Artery Study μελετήθηκαν 1.592 άτομα ηλικίας 55-74 ετών και παρακολούθησαν επί 5 έτη. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης 13,4% των ατόμων υπέστη OEM, ενώ 9,4% των ατόμων εμφάνισε διαλείπουσα χωλότητα και 3,7% των ατόμων υπέστη ΑΕΕ. Βρέθηκε ότι τα επίπεδα της Lp(α) στον ορό σχετίζονται με την εμφάνιση OEM [RR 1.15 (1.00, 1.32)] και διαλείπουσας χωλότητας [RR 1.32 (1.10, 1.57)], όχι όμως με την εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ). (105).

Σε μια άλλη μελέτη αξιολογήθηκαν τα επίπεδα της Lp(α) στον ορό σε 262 ασθενείς με ΠΑΝ και σε 230 άτομα χωρίς καρδιαγγειακά νοσήματα. Η λογιστική παλινδρόμηση (logistic regression) έδειξε ότι τα επίπεδα της Lp(α) στον ορό αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ΠΑΝ. (106).

Μάλιστα φαίνεται ότι τα επίπεδα της Lp(α) αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΠΑΝ και παρατηρήθηκαν σε 213 ασθενείς και σε 213 άτομα χωρίς νόσο, ίδιας ηλικίας, ίδιου φύλου και με τους ίδιους κλασικούς παράγοντες κινδύνου (107).

Επιπλέον τα ευρήματα παρατηρήθηκαν και στην μελέτη In CHIANTI, όπου παρακολούθησαν 1.002 άτομα ηλικίας 60-96 ετών επί έξι (6) χρόνια και βρέθηκε ότι τα επίπεδα της Lp(α) του πλάσματος ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση της ΠΑΝ (108).

Από μια άλλη μελέτη φαίνεται ότι η συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων Lp(α) στον ορό και ΠΑΝ, παρατηρείται μόνο στους Λατινοαμερικανούς (άνδρες και γυναίκες), παρά το γεγονός ότι έχουν χαμηλότερα μέσα επίπεδα Lp(α) σε σχέση με τους Αφροαμερικανούς, τους Κινέζους της Αμερικής και τους Λευκούς. (109).

Στην μελέτη (EPIC)-Norfolk, αναλύθηκαν τα αποτελέσματα 18.720 ατόμων, από τους οποίους οι 596 εμφάνισαν ΠΑΝ. Τα αυξημένα επίπεδα της Lp(α) στον ορό φαίνεται ότι σχετίζονται με την εμφάνιση ΠΑΝ (110).

Σε μια άλλη μελέτη, όπου παρακολούθησαν 241 ασθενείς με ΠΑΝ και 248 ασθενείς ίδιας ηλικίας που είχαν ΣΔ στο ίδιο ποσοστό, φάνηκε πως τα επίπεδα της Lp(α) στον ορό αποτέλεσαν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΠΑΝ. (111). Τα αποτελέσματα αυτά ήταν σε ομοφωνία με τα ευρήματα από άλλες δύο (2) μελέτες που περιλάμβαναν 3184 και 3080 ασθενείς αντίστοιχα.

### **Σχέση μεταξύ των επιπέδων Lp(α) και της επαναστένωσης μετά από παρεμβάσεις**

Στις μελέτες αυτές βρέθηκε συσχέτιση των επιπέδων Lp(α) στον ορό με την εμφάνιση επαναστενώσεων σε 139 ασθενείς με ΠΑΝ, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική και παρακολούθηθηκαν επί 12 μήνες (112).

### **Σχέση μεταξύ γονιδίου Lp(α) και περιφερικής αποφρακτικής αρτηριοπάθειας**

Οι Catalano και συνεργάτες (113) μελέτησαν τους γονότυπους του πολυμορφισμού του γονιδίου Lp(α) (C93T) σε 299 ασθενείς με ΠΑΝ και σε 312 άτομα χωρίς νόσο. Βρέθηκε ότι το αλληλίο C93T σχετίζεται με την μειωμένη εμφάνιση ΠΑΝ.

### **Σχέση μεταξύ Lp(α) και στενώσεων των νεφρικών αρτηριών**

Σε μελέτες που συνέκριναν το λιπιδαιμικό προφίλ, ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL χοληστερόλη, LDL χοληστερόλη, απολιποπρωτεΐνη B-100, Lp(α) ασθενών με ή χωρίς αθηρωματική στένωση των νεφρικών αρτηριών, βρέθηκε ότι τα επίπεδα της Lp(α) στον ορό ήταν χαμηλότερα στους πάσχοντες (114). Επίσης, υψηλότερα επίπεδα της Lp(α) στον ορό, όχι όμως στατιστικά σημαντική, ανευρέθησαν σε ασθενείς με δευτεροπαθή υπέρταση λόγω αθηρωματικών στενώσεων των νεφρικών αρτηριών, συγκριτικά με ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση χωρίς στενώσεις των νεφρικών αρτηριών (115). Ομοίως μελετήθηκαν οι παράγοντες κινδύνου 50 ασθενών με αρτηριακή υπέρταση και αθηρωματικές στενώσεις των νεφρικών αρτηριών και συγκρίθηκαν με 58 ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και παρόμοιους παράγοντες κινδύνου, χωρίς όμως στένωση των νεφρικών αρτηριών. Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε συσχέτιση της ύπαρξης στενώσεων των νεφρικών αρτηριών με τα επίπεδα της Lp(α) στον ορό. Τα επίπεδα της Lp(α) ήταν υψηλότερα στα άτομα με στενώσεις των νεφρικών αρτηριών συγκριτικά με τα άτομα που δεν είχαν στενώσεις (116).

### **Σχέση μεταξύ Lp(α) και αθηρωμάτωσης της αορτής**

Μελετήθηκαν 38 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση λόγω ανευρύσματος αορτής. Τα επίπεδα της Lp(α) στον ορό μια μέρα πριν το χειρουργείο ήταν 10,7 mg/dl και την 1η, 2η και 8η εβδομάδα μετά το χειρουργείο ήταν 14,1 mg/dl, 15,1 mg/dl, και 15,2 mg/dl αντιστοίχως και ήταν υψηλότερα από τα επίπεδα 274 ατόμων χωρίς νόσο (6,4 mg/dl). Τα επίπεδα της Lp(α) στο αορτικό τοίχωμα (ιστικά δείγματα που αφαιρέθηκαν) ήταν 14,6 ng/mg και αντιστοιχούσαν με τα επίπεδα της Lp

(α) στον ορό πριν το χειρουργείο. Τα επίπεδα των πρωτεϊνών που απάρτιζαν το σωματίδιο της Lp(α) του αφαιρούμενου θρόμβου ήταν 69,6 ng/mg, δηλαδή 4,8 φορές υψηλότερο από τα επίπεδα του αορτικού τοιχώματος, επιβεβαιώνοντας έτσι ότι η Lp(α) συμμετέχει στο σχηματισμό θρόμβου στο αορτικό τοίχωμα (117).

Ο προσδιορισμός των επιπέδων της Lp(α) στον ορό 119 ασθενών με αθηρωματικές πλάκες στη θωρακική αορτή έδειξε ότι τα επίπεδα της Lp(α) ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση αθηρωματικών πλακών στη θωρακική αορτή (118).

Ενώ σε μια άλλη μελέτη, τα επίπεδα της Lp(α) στον ορό 425 ασθενών με ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής και σε 230 άτομα χωρίς καρδιαγγειακά νοσήματα, φάνηκε πως τα αυξημένα επίπεδα Lp(α) είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ανευρύσματος κοιλιακής αορτής (106).

### **Παθοφυσιολογία της στένωσης της αορτικής βαλβίδας**

Η εναπόθεση ασβεστίου στις γλωχίνες της αορτικής βαλβίδας είναι συχνότερη στις δίπτυχες (γενετικά καθορισμένη), αλλά μπορεί να παρατηρηθεί και στις τρίπτυχες βαλβίδες. Ωστόσο, η ύπαρξη δίπτυχης αορτικής βαλβίδας οδηγεί συχνότερα, 60% στα άτομα κάτω από 70 ετών και 49% στα άτομα πάνω από 75 ετών στην ασβέστωσή της (119).

Οι αιτίες που μπορεί να προκαλέσουν στένωση της αορτικής βαλβίδας, εκτός της δίπτυχης, είναι η ηλικία, η ρευματική βαλβιδοπάθεια, τα νοσήματα των νεφρών, τα νοσήματα μεταβολισμού του ασβεστίου και των λιπιδίων και όλοι οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου (κάπνισμα, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης και μεταβολικό σύνδρομο).

Τα λιπίδια, κυρίως τα σωματίδια της LDL και της Lp(α) και οι άλλοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων προκαλούν οξειδωση και δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων του ιστού των βαλβιδικών γλωχίνων με τον ίδιο τρόπο όπως προκαλούν την οξειδωση στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα (120). Τα δυσλειτουργικά ενδοθηλιακά κύτταρα διεγείρουν την έκκριση των κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων που προάγουν τους μηχανισμούς ασβέστωσης των μυοκαρδιακών κυττάρων. Τα μυοκαρδιακά κύτταρα πολλαπλασιάζονται και προάγουν την σύνθεση πρωτεϊνών που με την πάροδο του χρόνου μεταλλοποιούνται και ασβεστοποιούνται.

Επίσης, τα ενδοθηλιακά κύτταρα του ιστού των βαλβιδικών γλωχίνων διαφοροποιούνται και εμφανίζουν φαινότυπο παρόμοιο με τα οστά. Τα ίδια μόρια, οι μεταλλοπρωτεΐνάσες, οι ιντερλευκίνες, οTGF-β1, οTNF-α και άλλοι παράγοντες που συμμετέχουν στην αθηρογένεση, συμμετέχουν και στην ασβέστωση των γλωχίνων (121). Η ασβέστωση είναι μια διαδικασία, όπου κύτταρα που μοιάζουν με περιθηλιακά (pericyte-likecells) εκκρίνουν και οικοδομούν ένα σκελετό, στον οποίο εναποτίθενται άλατα φωσφορικού ασβεστίου.

### **Σχέση μεταξύ της Lp(α) και της στένωσης της αορτικής βαλβίδας**

Η ασβεστοποιημένη αορτική βαλβίδα διακρίνεται σε δύο κατηγορίες. Στην πρώτη κατηγορία που ονομάζεται σκλήρυνση της αορτικής βαλβίδας, υπάρχει ασβέστωση και πάχυνση των γλωχίνων, χωρίς στένωση του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας, ενώ στη δεύτερη κατηγορία παρατηρούνται επιπρόσθετα με την ασβέστωση, στενωτικά φαινόμενα της βαλβίδας.

Η σκλήρυνση της αορτικής βαλβίδας εμφανίζεται στο 25% των ατόμων ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών και σχετίζεται με κατά 50% αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων (122).

Η στένωση της αορτικής βαλβίδας είναι η συχνότερη βαλβιδική πάθηση. Η συχνότητα εμφάνισής της στα άτομα της ηλικιακής ομάδας των 50-59 ετών είναι 0,2% και αυξάνεται στο 9,8% στα άτομα πάνω από 80 ετών (123). Η πάθηση αρχίζει με ήπιες ασβεστώσεις των βαλβιδικών γλωχίνων, αρχικά χωρίς στενωτικά φαινόμενα (σκλήρυνση) και εξελίσσεται σε σχεδόν ακινητοποίησή τους με συνέπεια λειτουργικές αλλαγές στην καρδιά.

### **Μελέτες συσχέτισης της Lp(α) και της στένωσης της αορτικής βαλβίδας**

Ισχυρή συσχέτιση μεταξύ αυξημένων επιπέδων Lp(α) και αορτικής στένωσης με συνοδό στεφανιαία νόσο ως τυχαίο εύρημα παρατηρήθηκε σε μελέτη που περιλαμβάνει 4679 άτομα. Τα στοιχεία επιβεβαιώνουν τα ευρήματα παλαιότερων μελετών για τη σχέση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων της Lp(α) και αορτικής στένωσης ή στεφανιαίας νόσου χωριστά (124).

Η συσχέτιση των επιπέδων της Lp(α) και της αορτικής στένωσης ή και της στεφανιαίας νόσου αφορά όλους τους υποτύπους της Lp(α). Επιπλέον ισχυρή συσχέτιση τεκμηριώθηκε για λευκούς άρρενες, αλλά όχι για άτομα άλλων εθνικών ομάδων.

Τα επίπεδα της Lp(α) στον ορό 101 ατόμων, 60 ανδρών ηλικίας  $71 \pm 8$  ετών με στένωση αορτικής βαλβίδας συγκρίθηκαν με εκείνα 101 ατόμων ίδιας ηλικίας και φύλου χωρίς αορτική πάθηση. Τα επίπεδα της Lp(α) στα άτομα με στένωση αορτικής βαλβίδας βρέθηκαν υψηλότερα σε σχέση με τους μη πάσχοντες (125).

Η συσχέτιση των επιπέδων της Lp(α) στον ορό και οι γονότυποι των πολυμορφισμών του γονιδίου Lp(α) (rs 10455872, rs 3798220 και kringle IV τύπου 2), μελετήθηκαν σε ασθενείς με στένωση της αορτικής βαλβίδας που συμμετείχαν στη μελέτη Copenhagen City Heart Study και στη μελέτη Copenhagen General Population Study. Στις δύο μελέτες συμμετείχαν 77.680 άτομα και παρακολούθηθηκαν για 20 χρόνια. Από αυτούς οι 454 εμφάνισαν στένωση αορτικής βαλβίδας. Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε συσχέτιση της στένωσης της αορτικής βαλβίδας με τα επίπεδα της Lp(α) στον ορό και των πολυμορφισμών του Lp(α) γονιδίου. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με επίπεδα Lp(α) στον ορό περισσότερο από 90 mg/dl είχαν τριπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης στένωσης αορτικής βαλβίδας (126).

Οι Vongpromek και συνεργάτες μελέτησαν την συσχέτιση των επιπέδων της Lp(α) στον ορό και των αντιγράφων Kringle IV της απολιποπρωτεΐνης (α) με την εμφάνιση της στένωσης αορτικής βαλβίδας σε 129 άτομα με ετερόζυγη μορφή της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας. Από αυτά 38,2% είχαν στένωση αορτικής βαλβίδας. Τα επίπεδα της Lp(α) στον ορό είχαν σχέση με το φύλο, με τον αριθμό των αντιγράφων των Kringle IV της απολιποπρωτεΐνης (α) και με την εμφάνιση της στένωσης αορτικής βαλβίδας. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι τα επίπεδα της Lp(α) είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση στένωσης της αορτικής βαλβίδας σε ασθενείς με ετερόζυγο μορφή οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας (127).

Άλλοι ερευνητές μελέτησαν την συσχέτιση των επιπέδων της Lp(α) στον ορό και του πολυμορφισμού του γονιδίου Lp (α) (rs10455872) με την εμφάνιση της στένωσης της αορτικής βαλβίδας σε 17.553 άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk. Η διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 11,7 έτη. Από αυτούς 118 άτομα εμφάνισαν στένωση αορτικής βαλβίδας. Γονοτύπηση Lp(α) πραγματοποιήθηκε σε 14.735 άτομα και βρέθηκε ότι τα άτομα με επίπεδα Lp(α) στην υψηλότερη εκατοστιαία θέση συγκριτικά με αυτά της χαμηλότερης εκατοστιαίας θέσης, είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης στένωσης της αορτικής βαλβίδας. (128)

### **Μελέτες που δείχνουν τη σχέση της Lp(α) και της στένωσης της αορτικής βαλβίδας**

Πρόσφατα εξετάστηκε το ενδεχόμενο στοχευμένων θεραπειών κατά των αυξημένων επιπέδων Lp(α) με σκοπό την πρόληψη της ασβέστωσης της αορτικής βαλβίδας και -πιθανόν- και την επιβράδυνση της προόδου της νόσου σε ήδη νοσούντες ασθενείς (122). Οι έως τώρα μελέτες που είχαν ως στόχο την μείωση των επιπέδων της LDL και την εκτίμηση της εξέλιξης της στένωσης της αορτικής βαλβίδας, απέτυχαν να αποδείξουν παρόμοια συσχέτιση, κυρίως λόγω της όψιμης έναρξης της θεραπευτικής αγωγής. Χρησιμοποιήθηκαν οι κατάλληλοι παράγοντες μείωσης της Lp(α), όπως και η έγκαιρη έναρξη της αγωγής, προ της εμφάνισης της συμπτωματολογίας. Η νιασίνη αποδείχθηκε ότι ήταν αποτελεσματική στην μείωση της Lp(α), καθώς και άλλοι παράγοντες, όπως οι PCSK9 και τα αντινοσηματικά νουκλεοτίδια. Θεωρείται πάντως, ότι η ομάδα των ασθενών που πρόκειται να έχει το μεγαλύτερο όφελος από τη χρήση τους είναι ασθενείς <70 ετών, με μέτρια στένωση αορτικής βαλβίδας και επίπεδα Lp(α) >50 mg/dl. (129,130)

Σε μια άλλη ομάδα που περιελάμβανε 336 ασθενείς που χειρουργήθηκαν για αορτική στένωση, μελετήθηκαν τα επίπεδα Lp(α) και ο λόγος Apo B/ApoA1 που θεωρούνται ισχυροί και ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες και αξιολογήθηκε αν αυτό ισχύει για όλες τις ομάδες των ασθενών με στένωση αορτικής βαλβίδας. Υπήρχε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ στένωσης αορτικής βαλβίδας, των επιπέδων Lp(α) και του λόγου Apo B/ApoA1, μόνο στην ομάδα (203 ασθενείς) των ασθενών με συνυπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο και όχι στην ομάδα με μεμονωμένη αορτική στένωση (132 ασθενείς) (131).

Άλλοι ερευνητές δεν απέδειξαν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της Lp(α) στον ορό και του βαθμού μυοκαρδιακής ίνωσης που παρατηρείται -σε άλλοτε άλλο βαθμό- σε ασθενείς με ποικίλης σοβαρότητας αορτική στένωση. Μάλιστα μελετήθηκαν ασθενείς με κάθε βαρύτητας αορτική στένωση. (132)

Τα επίπεδα της Lp(α) και του βαθμού της ασβέστωσης της αορτικής βαλβίδας μελετήθηκαν σε διάφορες φυλετικές ομάδες που περιλάμβαναν 4678 ασθενείς. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα αυξημένα επίπεδα Lp(α) (>30mg/dl) σχετίζονται με το βαθμό της ασβέστωσης στους Καυκάσιους, ενώ σε ασθενείς της μαύρης φυλής η συσχέτιση παρατηρείται όταν τα επίπεδα Lp(α) είναι > 50mg/dl. Δεν βρέθηκε συσχέτιση στους Ισπανόφωνους και στους κινεζικής καταγωγής πληθυσμούς. (133)



Σε άλλη μελέτη αποδείχθηκε ότι οι παράμετροι OxpL-αροB και OxpL-αρο(α) αποτελούν ανεξάρτητους ισχυρούς προγνωστικούς παράγοντες για ανάπτυξη στένωσης αορτικής βαλβίδας, όπως ακριβώς και η Lp(α) (134).

Η υπόθεση πως ο μηχανισμός δράσης της Lp(α) στην πρόκληση αορτικής στένωσης έχει ως μεσολαβητή την αυτοταξίνη μελετήθηκε σε δύο ομάδες, 150 ασθενών με στένωση αορτικής βαλβίδας και 150 ασθενών με στένωση και συνοδό καρδιαγγειακό νόσημα. Βρέθηκε ότι τα επίπεδα της αυτοταξίνης ήταν σημαντικά αυξημένα στην ομάδα των ασθενών με στένωση αορτικής βαλβίδας και συνυπαρχόντων νοσημάτων καρδιάς και αγγείων. Η αυτοταξίνη αποτελεί ανεξάρτητο και ισχυρό προδιαθεσικό παράγοντα ανάπτυξης αορτικής στένωσης. Ο περιορισμός της μελέτης είναι ότι μελετήθηκαν ασθενείς που επρόκειτο να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση με σοβαρή αορτική στένωση. Δεν έχουν μελετηθεί ασθενείς με μέτρια και ήπια αορτική στένωση (135).

#### **Lp(α) και καρδιακή ανεπάρκεια:**

Οι Kamstrup και συνεργάτες κατέδειξαν την ύπαρξη ισχυρής συσχέτισης μεταξύ αυξημένων επιπέδων Lp(α) και καρδιακής ανεπάρκειας σε ένα πληθυσμό 98.097 ατόμων. Στο σύνολο του πληθυσμού ο κίνδυνος για καρδιακή ανεπάρκεια ήταν 1.6-1.8 φορές υψηλότερος. Επιπλέον, αποδείχθηκε συσχέτιση της καρδιακής ανεπάρκειας με συγκεκριμένες γενετικές μορφές της Lp(α). (136)

Όταν από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με στεφανιαία νόσο και βαλβιδοπάθεια αορτικής η συσχέτιση ήταν λιγότερο ισχυρή.

Τα αποτελέσματα δείχνουν επίσης ισχυρή συσχέτιση των αυξημένων επιπέδων Lp(α) και καρδιακής ανεπάρκειας, ιδίως μέσω του μηχανισμού της στεφανιαίας νόσου και των παθήσεων της αορτικής βαλβίδας.

Επιπλέον σε 14.154 ασθενείς της μελέτης ARIC που δεν είχαν καρδιακή ανεπάρκεια προσδιορίστηκαν τα επίπεδα της Lp (α) και παρακολούθηθηκαν για 23.4 ετη. Από αυτούς 2605 ασθενείς ανέπτυξαν καρδιακή ανεπάρκεια και σε αυτούς η συσχέτιση με τα αυξημένα επίπεδα Lp(α) ήταν ισχυρή. Η συσχέτιση όμως αυτή αφορούσε ασθενείς μόνο με καρδιακή ανεπάρκεια απότοκη στεφανιαίας νόσου (137).

#### **Lp(α) και νεφρική ανεπάρκεια**

Σε μελέτη που περιλάμβανε 3635 νεφροπαθείς ασθενείς βρέθηκε ότι οι γονότυποι σχετίζονται με υψηλά επίπεδα Lp(α). Ασθενείς με επίπεδα Lp(α) >61.4 mg/dl είχαν

πολύ αυξημένο κίνδυνο οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου και θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια.

Παρόμοια αποτελέσματα άλλων μελετών δείχνουν ότι τα υψηλά επίπεδα Lp(α) δρουν συνεργικά με τις διαταραχές των λιπιδίων που παρατηρούνται σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (138,139).

### **Σχέση μεταξύ Lp(α) και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ)**

Υπάρχουν πολλές και αντικρουόμενες μελέτες που τα αποτελέσματά τους είτε επιβεβαιώνουν τη θετική συσχέτιση των επιπέδων της Lp(α) στον ορό και των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, είτε και όχι.

Στη μελέτη Physicians' Health Study παρακολούθηθηκαν 14.916 άνδρες χωρίς καρδιαγγειακά νοσήματα για 7,5 έτη. Στη διάρκεια της παρακολούθησης 198 άνδρες υπέστησαν ΑΕΕ. Εξετάστηκαν τα δείγματά τους για τα επίπεδα της Lp(α) στον ορό και τα αποτελέσματά τους συγκρίθηκαν με τα επίπεδα της Lp(α) των ατόμων χωρίς καρδιαγγειακά νοσήματα και δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση με τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ (140).

Σε μια ακόμα μελέτη με 110 γυναίκες με ΑΕΕ και 216 γυναίκες χωρίς καρδιαγγειακά νοσήματα ίδιας ηλικίας, δεν βρέθηκε συσχέτιση των επιπέδων Lp(α) στον ορό με τα ΑΕΕ (141).

Στη μελέτη ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) παρακολούθηθηκαν 14.221 άτομα ηλικίας 45-65 ετών χωρίς καρδιαγγειακά νοσήματα για 13,5 έτη. Στη διάρκεια της παρακολούθησης 496 άτομα υπέστησαν ΑΕΕ. Βρέθηκε ότι τα υψηλά επίπεδα της Lp(α) στον ορό συσχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ στους Αφρικανούς άνδρες και στις λευκές γυναίκες (142).

Σε άλλη μελέτη που περιλάμβανε 100 ασθενείς από τους οποίους 58 ήταν άνδρες ηλικίας 18-55 ετών με ΑΕΕ και 100 άτομα χωρίς καρδιαγγειακά νοσήματα ίδιας ηλικίας και φύλου, βρέθηκε συσχέτιση των επιπέδων της Lp(α) στον ορό με τα ΑΕΕ μόνο στους άνδρες (143).

Οι Jones και συνεργάτες μελέτησαν τα επίπεδα της Lp(α) σε 384 ασθενείς με στεφανιαία νόσο, σε 262 ασθενείς με περιφερική αρτηριοπάθεια, σε 184 ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, σε 425 ασθενείς με ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής και σε 230 άτομα χωρίς καρδιαγγειακά νοσήματα. Η στατιστική ανάλυση έδειξε ότι τα

επίπεδα της Lp(α) ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων και στις τέσσερις ομάδες (144).

Σε άλλη μελέτη συγκρίθηκαν τα επίπεδα της Lp(α) 317 ασθενών με ΑΕΕ, ηλικίας  $69 \pm 13$  ετών από τους οποίους 42% ήταν άνδρες και 419 ατόμων χωρίς καρδιαγγειακά νοσήματα. Επίπεδα της Lp(α)  $\geq 30$  mg/dl ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ΑΕΕ (145).

Στην μελέτη European Prospective Investigation of Cancer (EPIC)-Norfolk cohort αναλύθηκαν τα αποτελέσματα 18.720 ατόμων. Από αυτούς 2.365 εμφάνισαν στεφανιαία νόσο, 284 ΑΕΕ και 596 περιφερική αρτηριοπάθεια. Τα επίπεδα της Lp(α) συσχετίστηκαν με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου και περιφερικής αρτηριοπάθειας και όχι με την εμφάνιση ΑΕΕ. (146)

Τα αποτελέσματα μετα αναλύσεων 90.904 ατόμων από τα οποία τα 5.029 παρουσίασαν ΑΕΕ, αναλύθηκαν και βρέθηκε ότι τα επίπεδα της Lp(α) είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ΑΕΕ.

Τα αποτελέσματα 67 μελετών που περιλάμβαναν 181.663 άτομα εκτίμησαν την εμφάνιση ΑΕΕ και τα επίπεδα της Lp(α) στον ορό. Η πολυπαραγοντική ανάλυση δεν έδειξε συσχέτιση των επιπέδων της Lp(α) με την εμφάνιση ΑΕΕ (147,148).

Σε άλλες 31 μελέτες με συνολικό αριθμό 56.010 ατόμων, από τους οποίους οι 4.609 είχαν υποστεί ΑΕΕ, τα επίπεδα της Lp(α) ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ΑΕΕ (149).

### **Σχέση μεταξύ γονιδίου Lp(α) και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων**

Σε ανάλυση των γονοτύπων του πολυμορφισμού του 5-νουκλεοτιδίου, TTTTA της απολιποπρωτεΐνης (α) και του γονιδίου Lp(α) 1.825 ασθενών με ΑΕΕ και 1.817 ατόμων χωρίς καρδιαγγειακά νοσήματα, βρέθηκε ότι τα επίπεδα της Lp(α) ήταν υψηλότερα στην ομάδα των ασθενών συγκριτικά με τα άτομα χωρίς νόσο και διπλασίαζαν τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ. Ο αριθμός των αντιγράφων του 5-νουκλεοτιδίου είχε αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα της Lp(α) στον ορό. Ο μικρός αριθμός των αντιγράφων είχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τα ΑΕΕ (150).

Μελετήθηκαν επίσης 645 ασθενείς που υπέστησαν κρυπτογενές ΑΕΕ σε μικρή ή μέση ηλικία (18-64 ετών). Στους ασθενείς αυτούς παρατηρήθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ και των υψηλών επιπέδων Lp(α). (151).

Οι Aronis και συνεργάτες (152) επιβεβαιώνουν εν μέρει τα ανωτέρω ευρήματα. Ενώ δέχονται τη συσχέτιση ΑΕΕ και αυξημένης Lp(α) (αύξηση κινδύνου κατά 42%),

περιορίζουν την αύξηση αυτή μόνο στους ασθενείς που δεν είχαν χρόνια κολπική μαρμαρυγή (και όχι σε αυτούς που είχαν). Σε άλλες μελέτες φαίνεται ότι η αύξηση των επιπέδων Lp(α) σχετίζεται με την εμφάνιση ΑΕΕ σε ασθενείς που δεν είχαν ΑΕΕ.

### **Lp(α) και παιδικός πληθυσμός**

Οι δυσλιπιδαιμίες στα παιδιά αποτελούν πρώιμες αιτίες της αθηροσκλήρωσης. Σε μια προοπτική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 725 παιδιά τα οποία επανεξετάζονταν σε τακτικά διαστήματα, βρέθηκε ότι στην ηλικία των 32-33 ετών, το 40-50% των ατόμων που ανέπτυξαν πάχυνση του τοιχώματος των καρωτιδικών αρτηριών, είχαν ιστορικό δυσλιπιδαιμιών στην παιδική τους ηλικία (153).

Σε 673 παιδιά ηλικίας 6 ετών βρέθηκε ότι τα αυξημένα επίπεδα της Lp(α) στον ορό (>30 mg/dl) συσχετίζονται με υψηλότερα επίπεδα ολικής και LDL χοληστερόλης, συγκριτικά με τα παιδιά που είχαν χαμηλότερα επίπεδα Lp(α) στον ορό (<30 mg/dl) (154).

Τα αυξημένα επίπεδα της Lp(α) στον ορό έχουν βρεθεί να συσχετίζονται με τα ισχαιμικά ΑΕΕ (155).

Επίσης έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα της Lp(α) στον ορό των παιδιών με ιστορικό ΑΕΕ στην οικογένεια, είναι υψηλότερα από τα επίπεδα των παιδιών χωρίς παρόμοιο ιστορικό (156).

Επιπλέον, τα αυξημένα επίπεδα της Lp(α) στον ορό των παιδιών, έχουν συσχετιστεί με επανεμφάνιση ΑΕΕ (157).

Γενικά, φαίνεται ότι τα επίπεδα της Lp(α) στα παιδιά συσχετίζονται με το οικογενειακό ιστορικό και τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης και άλλων παραγόντων, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα:

### **Πίνακας Β. Μελέτες που συμπεριέλαβαν κυρίως υγιή παιδιά από διάφορες χώρες.**

<b>Συγγραφείς, έτος, χώρα</b>	<b>Ηλικία (ετών)</b>	<b>Άτομα</b>	<b>Περιστατικά</b>	<b>Αποτελέσματα</b>
Larinpaimu και συν, 2015, Φινλανδία (158)	11	291	Υγιή	Παιδιά με οικογενειακό ιστορικό για ΚΑΝ, συσχέτιση με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία
Rodríguez-Moran και συν, 2014, Μεξικό(159)	6-9	350	Υγιή, χαμηλό βάρος γέννησης	Συσχέτιση μεταξύ Lp(α) και χαμηλού βάρους γέννησης

Sharma και συν, 2012, Ηνωμένες Πολιτείες (160)	9-11	121	Αυξημένος δείκτης μάζας σώματος	Συσχέτιση μεταξύ Lp(α) και LDL και HDL χοληστερόλης και όχι με παχυσαρκία
Guardamagna και συν, 2011, Ιταλία (161)	2-18	231	Υγιή	Αυξημένη Lp(α) στα παιδιά με οικογενειακό ιστορικό. Συσχέτιση με τον κίνδυνο ΚΑΝ
Sáez de Lafuentekαι συν, 2006, Ισπανία (162)	6-7	98	Υγιή	Συσχέτιση μεταξύ Lp(α) και LDL χοληστερόλης. Αυξημένη λιποπρωτεΐνη (α) στα παιδιά με οικογενειακό ιστορικό. Συσχέτιση με τον κίνδυνο ΚΑΝ.
Meabe και συν, 2006, Ισπανία (163)	6-7	98	Υγιή	Συσχέτιση μεταξύ Lp(α) και LDL χοληστερόλης και απολιποπρωτεΐνης Β-100.
Wang και συν, 2005, Ηνωμένες Πολιτείες (164)	5-40	2.182	Υγιή	Συσχέτιση μεταξύ Lp(α) και ολικής χοληστερόλης, LDL χοληστερόλης και απολιποπρωτεΐνης Β-100.
Obisesan και συν, 2004, Ηνωμένες Πολιτείες (165)	4-19	3.585	Υγιή	Υψηλότερη στα Αφροαμερικανικά παιδιά. Αυξημένη Lp(α) στα παιδιά με οικογενειακό ιστορικό
Glowinska και συν, 2003, Πολωνία (166)	6-20	305	Υγιή, παχύσαρκα, υπέρτασικά,	Αυξημένη Lp(α) στα παχύσαρκα, υπέρτασικά παιδιά
Gillum και συν, 2001, Ηνωμένες Πολιτείες (167)	4-11	5.056	Υγιή με διαφορετική κατανομή λίπους	Δε βρέθηκε συσχέτιση με τη διαφορετική κατανομή λίπους, την ηλικία και το δείκτη μάζας σώματος.

*ΚΑΝ = καρδιαγγειακή νόσος.*

Το 2011 το Ινστιτούτο National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) και η Αμερικάνικη Παιδιατρική Ακαδημία American Academy of Pediatrics (AAP) συνέστησαν τον έλεγχο του λιπιδαιμικού προφίλ σε παιδιά 9-11 ετών και τον επανέλεγχο στην ηλικία των 17-21 ετών (168). Αντιθέτως, οι οδηγίες του American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young για την αντιμετώπιση των ΑΕΕ, δεν συνιστά έλεγχο του λιπιδαιμικού προφίλ στα παιδιά (169).

Στις πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Αθηροσκλήρωσης για την αντιμετώπιση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας στα παιδιά (170), συνιστάται ο προσδιορισμός των επιπέδων της Lp(α) στο πλάσμα, σε όλα τα πάσχοντα παιδιά και επίπεδα πάνω από 50 mg/dl (80ή εκατοστιαία θέση) θεωρούνται επιπρόσθετος παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων αυξάνοντας τον κίνδυνο κατά 1,5 φορές (171).

### **Επίπεδα της Lp(α) στον ορό στα παιδιά**

Τα επίπεδα της Lp(α) στον ορό των παιδιών καθορίζονται με παρόμοιο τρόπο όπως και των ενηλίκων, κυρίως από τη σύνθεση και το μέγεθος της απολιποπρωτεΐνης (α) το οποίο καθορίζεται από το γονίδιο *LPA*. Ωστόσο, το βάρος γέννησης του νεογνού, η ηλικία του παιδιού και τα επίπεδα της Lp(α) στο πλάσμα της μητέρας φαίνεται να συμβάλλουν στα επίπεδά της.

Οι παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα της Lp(α) στον ορό των παιδιών εκτός από την κληρονομικότητα, είναι η ηλικία τους και τα επίπεδά της στη μητέρα.

Όταν προσδιορίστηκαν τα επίπεδα της Lp(α) και ο φαινότυπος της απολιποπρωτεΐνης E στο πλάσμα 394 παιδιών από 7-24 μηνών τα οποία ακολούθησαν δίαιτα χαμηλή σε λιπαρά και 390 παιδιών που ακολούθησαν τη συνηθισμένη δίαιτα (ομάδα ελέγχου), δεν ανευρέθη διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Ωστόσο, παρατηρήθηκαν διαφορές στα επίπεδά της ανάλογα με τους διαφορετικούς φαινότυπους της απολιποπρωτεΐνης E (172).

Τα επίπεδα της Lp(α) στον ορό προσδιορίστηκαν επίσης σε 414 παιδιά ηλικίας 7, 13, 24 και 36 μηνών, τα οποία ευρίσκοντο στο στάδιο του απογαλακτισμού. Σημειώθηκε αύξηση των επιπέδων της Lp(α) των παιδιών ηλικίας 13 μηνών που δεν τρέφονταν με μητρικό γάλα, σε σύγκριση με τα παιδιά που είχαν μικτή διατροφή (μητρικό γάλα και συμπληρώματα άλλων τροφών) (173).

Τα επίπεδα της Lp(α) 184 παιδιών με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συγκρίθηκαν με τα επίπεδα 150 υγιών παιδιών ίδιας ηλικίας και φύλου. Στα υγιή παιδιά ο μέσος όρος των επιπέδων της Lp(α) στον ορό ήταν: στα βρέφη 3 mg/dl, στα παιδιά 1,2mg/dl και στα μεγαλύτερα παιδιά έως 18 ετών, 10 mg/dl. (174).

Σε μια καταγραφή και ανάλυση στοιχείων 666 παιδιών ηλικίας 5-11 ετών, βρέθηκε θετική συσχέτιση των επιπέδων της Lp(α) στον ορό με το βάρος γέννησης του νεογνού (175).

Όσον αφορά την υψηλότερη εκατοστιαία θέση, τα επίπεδα της Lp(α) στον ορό διαμορφώθηκαν ως εξής: ηλικία 3-6 μήνες: 14 mg/dl, ηλικία 6,1-12 μήνες: 15 mg/dl, ηλικία 1,1-9 χρόνια: 22 mg/dl και ηλικία 9,1-18 χρόνια: 30 mg/dl, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα:

#### Επίπεδα της Lp(α) στο Πλάσμα στα Παιδιά.

	Επίπεδα Lp(α) Μέσος Όρος	Επίπεδα Lp(α) πάνω από την υψηλότερη εκατοστιαία θέση
<b>0-12 μήνες</b>	3	
3-6		14
6,1-12		15
<b>1,1-18 χρόνια</b>	10	
1,1-9		22
9,1-18		30

#### Παράγοντες που αυξάνουν τα επίπεδα της Lp(α) στα παιδιά

Τα επίπεδα της Lp(α) στον ορό των παιδιών δεν φαίνεται να επηρεάζονται από διαιτητικές παρεμβάσεις ή αλλαγές του σωματικού βάρους τους. Ενδεχομένως, επηρεάζονται από το σωματικό βάρος του νεογνού κατά τη γέννησή του και το κληρονομικό ιστορικό όσον αφορά τις καρδιαγγειακές παθήσεις (OEM, AEE ). Ωστόσο δεν υπάρχουν πολλές μελέτες που να αναφέρονται στο θέμα αυτό.

Υπάρχουν αρκετές μελέτες που εξετάζουν τους παράγοντες που ενέχονται στην αύξηση των επιπέδων Lp(α) στον ορό των παιδιών:

μελετήθηκαν 63 παιδιά ηλικίας  $11,5 \pm 3,2$  ετών με ημικρανία και 63 παιδιά ίδιας ηλικίας και φύλου χωρίς ημικρανία. Τα επίπεδα της Lp (α) στον ορό των παιδιών με ημικρανία ήταν  $17 \pm 12$  mg/dl και των παιδιών χωρίς ημικρανία  $10 \pm 10$  mg/dl. (176). Σε άλλη μελέτη προσδιορίστηκαν τα επίπεδα της Lp(α) στον ορό 150 παιδιών, εφήβων και ενηλίκων με ιστορικό OEM στους γονείς και 150 παιδιών χωρίς οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων (177).

Τα επίπεδα της Lp(α) στον ορό των παιδιών με οικογενειακό ιστορικό OEM ήταν  $27 \pm 34$  mg/dl, ενώ των παιδιών χωρίς ιστορικό ήταν  $19 \pm 23$  mg/dl. Ποσοστό 30% των παιδιών με οικογενειακό ιστορικό είχαν αυξημένα επίπεδα Lp(α), έναντι 16.7% των παιδιών χωρίς ιστορικό.

Η επίπτωση της δίαιτας με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη εξετάστηκε σε 50 υπέρβαρα και παχύσαρκα έφηβα κορίτσια. Τα επίπεδα της Lp(α) στον ορό πριν την παρέμβαση και

μετά από 10 εβδομάδες δεν επηρεάστηκαν από τη διαίτα με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη (178).

Όταν χορηγήθηκε διαίτα χαμηλή σε λιπαρά σε 125 παιδιά ηλικίας 4-10 ετών με αυξημένα επίπεδα της LDL χοληστερόλης τα οποία συμμετείχαν στη μελέτη Children's Health Project, βρέθηκε ότι η διαιτητική παρέμβαση μείωσε τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης αλλά δεν επηρέασε τα επίπεδα της Lp(α) στον ορό (179).

### **Επίπεδα Lp(α) των παιδιών με ΑΕΕ**

Το ΑΕΕ είναι η κύρια αιτία αναπηρίας στα παιδιά. Η στένωση/απόφραξη των εγκεφαλικών αρτηριών ευθύνεται στο 50% των περιπτώσεων. Η υποκείμενη παθοφυσιολογία δεν είναι ξεκάθαρη, ενδεχομένως να οφείλεται σε συγγενείς καρδιοπάθειες, σε συγγενή αιμολυτικά σύνδρομα, σε νοσήματα του κολλαγόνου, σε τραυματισμούς και σε λοίμωξη (180-182). Στην καταγραφή International Pediatric Stroke Study Registry των παιδιών που υπέστησαν ΑΕΕ, το αίτιο βρέθηκε μόνο στο 2% των περιστατικών. Σε μια μετα-ανάλυση όπου εξετάστηκε η συσχέτιση των επιπέδων της Lp (α) με τα ΑΕΕ στα παιδιά, σημειώθηκε ότι τα αυξημένα επίπεδά της είναι συχνότερα στα πάσχοντα παιδιά. Ωστόσο, υπάρχει προβληματισμός που οφείλεται στο ότι δεν υπάρχουν προσδιορισμένα επίπεδα της Lp(α) στον ορό πριν από το επεισόδιο, ενώ τα επίπεδα μετά από το ΑΕΕ μπορεί να ανευρίσκονται αυξημένα. Τα επίπεδα της Lp(α) στον ορό το πρώτο 24ωρο μετά το ΑΕΕ μειώνονται κατά 10-25%, ακολουθεί αιχμή τις επόμενες 7-11 ημέρες και επανέρχονται στα αρχικά επίπεδα σε τρεις μήνες μετά το ΑΕΕ (183). Το φαινόμενο αυτό δεν έχει μελετηθεί επαρκώς ούτε στους ενήλικες ούτε και στα παιδιά, όμως υπάρχει η μελέτη Northern Manhattan όπου προσδιορίστηκαν τα επίπεδα της Lp(α) στον ορό την πρώτη ημέρα και 4 εβδομάδες μετά από το ΑΕΕ, χωρίς να σημειωθεί ουσιαστική διαφορά στα επίπεδά της (184).

Η ανάλυση στοιχείων της International Pediatric Stroke Study Registry 1.652 παιδιών με ισχαιμικό ΑΕΕ έδειξε ότι στα 461 παιδιά που προσδιορίστηκαν τα επίπεδα της Lp (α) στον ορό βρέθηκαν να είναι υψηλότερα στα παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας συγκριτικά με τα βρέφη. Ομοίως παιδιά λευκής φυλής είχαν υψηλότερα επίπεδα σε σχέση με παιδιά άλλων φυλών. Η ανεύρεση υψηλότερων επιπέδων Lp(α) στον ορό σχετίζεται επίσης με την επανεμφάνιση νέου ισχαιμικού ΑΕΕ (185).

Προσδιορίστηκαν τα επίπεδα της Lp(α) στον ορό 69 μητέρων και των αντίστοιχων νεογνών με περιγεννητικό ΑΕΕ. Τα επίπεδά της βρέθηκαν αυξημένα σε 26 μητέρες



(38%) και σε 15 παιδιά (22%). Αντίστοιχα στα παιδιά του γενικού πληθυσμού η συχνότητα ανεύρεσης αυξημένων επιπέδων Lp(a) ( $> 30$  mg/dl) είναι περίπου 5% (186).

Σε μια άλλη μελέτη παρακολουθήθηκαν 43 παιδιά με ισχαιμικό ΑΕΕ και 127 παιδιά χωρίς ΑΕΕ. Τα επίπεδα της Lp(a) στον ορό μεταξύ των δύο ομάδων δεν είχαν διαφορά. Ωστόσο, τα παιδιά με ισχαιμικό ΑΕΕ και με επίπεδα Lp(a) πάνω από την 90ή εκατοστιαία θέση, συγκριτικά με τα παιδιά με ισχαιμικό ΑΕΕ και επίπεδα της Lp(a) κάτω από την 10η εκατοστιαία θέση, είχαν δεκαπλάσιο κίνδυνο για επανεμφάνιση ισχαιμικών ΑΕΕ (187).

Όταν συγκρίθηκαν τα επίπεδα Lp(a) 52 παιδιών με αγγειακό ΑΕΕ και 78 παιδιών ίδιας ηλικίας και φύλου χωρίς ΑΕΕ, βρέθηκε ότι το 27% των πασχόντων είχαν υψηλότερα επίπεδα Lp(a) συγκριτικά με τα υγιή παιδιά (188).

#### **Επίπεδα Lp(a) σε παιδιά με θρομβώσεις**

Τα ΑΕΕ στα παιδιά μπορεί να οφείλονται σε επίκτητες θρομβοφιλίες (αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, κολλαγονώσεις, επίδραση φαρμάκων), αλλά και κληρονομικές ή οικογενείς διαταραχές των ενδογενών ανασταλτών της πήξης και άλλων πρωτεϊνών της αιμόστασης και της ινωδόλυσης. Η συχνότητα των ΑΕΕ (ισχαιμικά ή φλεβοθρομβωτικά) στα νεογνά και στα παιδιά υπολογίζεται από 2,6 έως 6,4 ανά 100.000 παιδιά / έτος. Επίσης, τα αυξημένα επίπεδα της Lp(a) έχουν ενοχοποιηθεί για θρόμβωση και ΑΕΕ στα παιδιά.

Σε ένα νεογνό με θρόμβωση της δεξιάς νεφρικής φλέβας και επέκταση στην κάτω κοίλη φλέβα, αφού αποκλείστηκαν υποκείμενες θρομβοφιλικές διαταραχές, βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα της Lp(a), (73 mg/dl), μόνο στη μητέρα, ενώ στο νεογνό ήταν 11 mg/dl (189).

Σε μελέτη με 148 παιδιά με θρόμβωση φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου και 296 υγιή παιδιά ίδιας ηλικίας και φύλου, προσδιορίστηκαν τα επίπεδα της Lp(a) και βρέθηκε ότι τα πάσχοντα παιδιά είχαν πιο συχνά αυξημένα ( $>30$  mg/dl) επίπεδα της Lp(a) συγκριτικά με τα υγιή παιδιά (190).

Σε ένα άλλο νεογνό που παρουσίασε τις πρώτες μέρες της ζωής του ενδοκαρδιακούς θρόμβους, πνευμονική εμβολή και αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο, μετά από τον αποκλεισμό των υποκείμενων θρομβοφιλικών προδιαθεσικών παραγόντων, βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα Lp(a) στο πλάσμα τόσο της μητέρας όσο και του νεογνού (191).

### **Αντιμετώπιση των αυξημένων επιπέδων της Lp(α) στα Παιδιά**

Η αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών (υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία) στα παιδιά, έχει ως βάση και αφετηρία την υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση. Στο διάστημα αυτό τα παιδιά θα πρέπει να παρακολουθούνται από εξειδικευμένο προσωπικό για να εξασφαλιστεί η σωστή ανάπτυξή τους.

Όσον αφορά τα υπολιπιδαιμικά φάρμακα είναι παρόμοια με αυτά που χορηγούνται στους ενήλικες (κυρίως στατίνες και φιβράτες) και μπορεί να χορηγούνται από μικρή ηλικία ακόμα και κάτω των 8 ετών, εάν υπάρχει σοβαρή δυσλιπιδαιμία (192).

Η χορήγηση του νικοτινικού οξέος μειώνει τα επίπεδα της Lp(α), αλλά νεότερα αποτελέσματα δεν επιβεβαίωσαν ότι η μείωση αυτή μπορεί να συνοδεύεται με παράλληλη μείωση του κινδύνου για ανάπτυξη ΑΕΕ (193). Το νικοτινικό οξύ έχει αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες, επηρεάζει κυρίως το μεταβολισμό της γλυκόζης, αυξάνει τα επίπεδα του ουρικού οξέως, προκαλεί μυαλγίες και είναι δύσκολα ανεκτό επειδή προκαλεί ταχυκαρδία και ερυθρότητα στο πρόσωπο.

Η θεραπεία των παραγόντων κινδύνου για ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων, όπως τα αυξημένα επίπεδα της ολικής και της LDL χοληστερόλης σχετίζεται θετικά με τη μείωση των επεισοδίων. Οι μελέτες με χορήγηση στατινών στα παιδιά έχουν αποδείξει τόσο την αποτελεσματικότητα όσο και την ασφάλειά τους (194,195).

### **Εγκυμοσύνη και Lp(α)**

Τα επίπεδα των λιπιδίων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνονται, κυρίως κατά το τρίτο τρίμηνο (196). Αυτό οφείλεται στη δράση των οιστρογόνων και στην παροδική εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη και την απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων από τα λιποκύτταρα. Η μεγαλύτερη αύξηση παρατηρείται στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και μικρότερη στα επίπεδα της χοληστερόλης (197). Η υπερλιπαιμία που παρατηρείται στην εγκυμοσύνη είναι απαραίτητη για τη σύνθεση των μεμβρανών των κυττάρων του εμβρύου και των στεροειδών ορμονών. Σε μερικές μελέτες βρέθηκε ότι οι γυναίκες με προεκλαμψία είχαν υψηλότερα επίπεδα της Lp(α) στον ορό συγκριτικά με τις γυναίκες με φυσιολογική εγκυμοσύνη. Η αύξηση αυτή είναι μεγαλύτερη στις σοβαρότερες μορφές της προεκλαμψίας / εκλαμψίας.

### Χαμηλά επίπεδα Lp(α)

Δεν είναι γνωστό τι σημαίνουν τα πολύ χαμηλά έως μη-ανιχνεύσιμα επίπεδα της Lp(α) στον ορό.

Η απόλυτη έλλειψη των σωματιδίων Lp(α) που σήμερα διαπιστώνεται σε μερικά νοσήματα, εάν χρησιμοποιηθούν πιο ευαίσθητες μέθοδοι ανίχνευσης των σωματιδίων Lp(α) μπορεί να μην ισχύει.

Επίπεδα της Lp(α) στον ορό κάτω από 8 mg/dl (κάτω από τη 10η εκατοστιαία θέση) θεωρούνται πολύ χαμηλά και κάτω από 5 mg/dl μη ανιχνεύσιμα.

Τα πολύ χαμηλά επίπεδα της Lp(α) στον ορό συχνότερα εμφανίζονται σε άνδρες, σε άτομα νεότερης ηλικίας, σε άτομα με μεγαλύτερο δείκτη μάζας σώματος, σε καπνιστές, σε άτομα με μεγαλύτερη κατανάλωση αλκοολούχων ποτών και σε άτομα με υψηλότερα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και χαμηλότερα επίπεδα των τριγλυκεριδίων στον ορό.

Τα επίπεδα της Lp(α) των ατόμων με νεοπλασματικά νοσήματα συνήθως είναι αυξημένα ή δεν διαφοροποιούνται. Ωστόσο, στα νεοπλάσματα του ήπατος τα επίπεδα της Lp(α) είναι χαμηλά.

Τα πολύ χαμηλά επίπεδα της Lp(α) σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις και σε σοβαρά και εκτεταμένα εγκαύματα και γενικά στις καταστάσεις με SIRS, μπορεί να οφείλονται στη μειωμένη σύνθεση της Lp(α) ως συνέπεια της δυσλειτουργίας των ηπατικών κυττάρων ή αιμοδυναμικών διαταραχών.

Φαίνεται ότι η φλεγμονή μπορεί να προκαλέσει αυξημένη απομάκρυνση των σωματιδίων της Lp(α) από την κυκλοφορία ή να μειώσει τη σύνθεσή της.

Στη σήψη και στο SIRS οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες κυριαρχούν και μειώνουν τα επίπεδα της Lp(α), ενώ στις φλεγμονές ενδιάμεσης σοβαρότητας όπως είναι το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή η μετεγχειρητική περίοδος, κυρίαρχη κυτοκίνη είναι η IL-6 η οποία υπερκαλύπτει τις δράσεις των αναστολέων της έκφρασης του γονιδίου της απολιποπρωτεΐνης (α) και παρατηρείται αύξηση των επιπέδων της Lp(α). (198).

Στην αβηταλιποπρωτεϊναιμία και στην υποβηταλιποπρωτεϊναιμία τα επίπεδα της Lp(α) είναι πολύ χαμηλά ή μη-ανιχνεύσιμα.

Έχει βρεθεί ότι στα άτομα με έλλειψη του ενζύμου LCAT δεν συντίθεται η Lp(α).

### **Αντιμετώπιση των αυξημένων επιπέδων Lp(α)**

Η αντιμετώπιση των αυξημένων επιπέδων της Lp(α) αποτελεί σημαντικό σημείο προβληματισμού. Το σημαντικότερο είναι ότι δεν υπάρχει ειδικό φάρμακο για την μείωση των επιπέδων της. Θεραπευτικές προσεγγίσεις που έχουν οδηγήσει στην μείωση των επιπέδων της Lp(α) είναι το νικοτινικό οξύ, οι φιβράτες και οι συνεδρίες των αφαιρέσεων της LDL. Ωστόσο, δεν έχει καθοριστεί ακόμα ποιος είναι ο θεραπευτικός στόχος για τα επίπεδα της Lp(α). Επιπλέον, δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες που να αποδεικνύουν ότι η μείωση των επιπέδων της Lp(α) ελαττώνει και τα καρδιαγγειακά επεισόδια. Τα στοιχεία ότι η Lp(α) διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην προώθηση της αθηρωμάτωσης θα ήταν ισχυρότερα, εάν θα υπήρχε κάποιο φάρμακο που τη μειώνει αποκλειστικά.

Ωστόσο τα νεώτερα φάρμακα όπως η μιπομερσένη, η λομιταπίδη και οι αναστολείς της πρωτεΐνης PCSK9, φαίνεται ότι έχουν σημαντική κλινική επίδραση στα επίπεδα της Lp(α).

### **Σε ποιους πρέπει να προσδιορίζονται τα επίπεδα της Lp(α)**

Μέχρι σήμερα δεν είναι σαφές σε ποια άτομα θα πρέπει να προσδιορίζουμε τα επίπεδα της Lp(α) (199). Οι δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες όμως δεν έχουν όλες σαφείς θέσεις.

### **Κατευθυντήριες οδηγίες: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III.**

Στις κατευθυντήριες οδηγίες του National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) για τη θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας που δημοσιεύθηκαν το 2002, τονίζονται οι δυσκολίες που υπάρχουν όσον αφορά τον προσδιορισμό των επιπέδων της Lp(α) και κατά συνέπεια την παρακολούθησή της ως παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων. Αναφέρθηκαν δυσκολίες που αφορούν στο σωστό τρόπο μέτρησης των επιπέδων της Lp(α), στην έλλειψη ειδικών φαρμάκων, στις μεγάλες διακυμάνσεις των επιπέδων της Lp(α) στα ίδια άτομα, στις μεγάλες διαφορές μεταξύ εθνοτήτων και άλλα. Ωστόσο, οι συγγραφείς των οδηγιών δεν βρήκαν ισχυρά στοιχεία για την Lp(α) ως σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων (200).

Εντούτοις δέχτηκαν τις προτάσεις των ειδικών ότι πρέπει να προσδιορίζονται τα επίπεδα της Lp(α) στο πλάσμα σε επιλεγμένες ομάδες ατόμων, όπως άτομα με ιστορικό

πρώιμης στεφανιαίας νόσου στην οικογένεια ή με οικογενή υπερχοληστερολαιμία και να συνυπολογίζεται ως επιπλέον παράγοντας κινδύνου για μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης.

*European Atherosclerosis Society*

Το 2010 η ομάδα των Ειδικών της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Αθηροσκλήρωσης (EAS) πρότεινε να προσδιορίζεται η Lp(a) με ανοσοθολοσιμετρική μέθοδο ενισχυμένη με χρήση σωματιδίων (isoform-insensitive) στους ασθενείς με ενδιαμέσο ή υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο, συμπεριλαμβάνοντας τα άτομα με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, με ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου στην οικογένεια και τα άτομα με 10-ετή κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου > 3% και όρισε τα επιθυμητά επίπεδα της Lp(a) στο πλάσμα  $\leq 50$  mg/dl (201).

*American College of Cardiology Foundation/American Heart Association*

Στις οδηγίες του American College of Cardiology Foundation και της American Heart Association (ACCF/AHA) οι οποίες δημοσιεύθηκαν το 2010 (202), η επιτροπή ανέλυσε 36 μακράς διάρκειας προοπτικές μελέτες νοσηρότητας και θνητότητας δημοσιευμένες μεταξύ του 1979 και του 2009, όπου συμμετείχαν πάνω από 125.000 άτομα και διαπίστωσε ότι τα επίπεδα της Lp(a) είναι ένας μέτριος αλλά ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου ή/και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.

*European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society*

Οι οδηγίες της European Society of Cardiology και της European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) οι οποίες δημοσιεύθηκαν το 2011 (203) ανέφεραν ότι δεν πρέπει να γίνεται μέτρηση της Lp(a) στον γενικό πληθυσμό, ενώ θα πρέπει να προσδιορίζεται στα άτομα υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα:

**Άτομα υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων που πρέπει να προσδιορίζονται τα επίπεδα της Lp(α).**

Άτομα υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου
Πρώιμη καρδιαγγειακή νόσος
Οικογενής υπερχοληστερολαιμία
Ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου στην οικογένεια και/ή αυξημένα επίπεδα της Lp(α)
<sup>a</sup> ≥ 3% 10-ετή κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές οδηγίες
<sup>β</sup> ≥ 10% 10-ετή κίνδυνο καρδιακού θανάτου και/ή μη καρδιακού θανάτου σύμφωνα με τις Αμερικάνικες οδηγίες

<sup>a</sup>Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Eur Heart J* 2007;28:2375-2414.

<sup>β</sup>Grundy SM, Cleeman II, Merz CN, et al. *Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. ArteriosclerThrombVasc Biol* 2004;24:e149-e161.

#### **Επιθυμητά Επίπεδα της Lp (α)**

	Ασθενείς με ΚΑΑ και/ή ΣΔ	Άλλοι Ασθενείς ή Άτομα	Δεδομένα
LDLχοληστερόλη	< 77mg/dl <sup>a</sup>	< 116 mg/dl <sup>a</sup>	Μετα-αναλύσεις των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών με χορήγηση στατινών
Lp(α)	≤ 50 mg/dl <sup>β</sup>	≤50 mg/dl <sup>β</sup>	Μετα-αναλύσεις των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών με χορήγηση νικοτινικού οξέως <sup>γ</sup>

LDL = low density lipoprotein, Lp(α) = lipoprotein (α), ΚΑΑ = καρδιαγγειακά νοσήματα, ΣΔ = σακχαρώδης διαβήτης,<sup>a</sup>Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Eur Heart J* 2007;28:2375-2414, <sup>β</sup> στους κανκάσιους, <sup>γ</sup> βασιζόμενα στη δράση του νικοτινικού οξέως και όχι ειδικά στη λιποπρωτεΐνη (α).

*American Heart Association/American Stroke Association*

Στις οδηγίες της American Heart Association και της American Stroke Association (AHA/ASA) οι οποίες δημοσιεύθηκαν το 2011(204) η Lp(α) δεν αναφέρθηκε στην πρόληψη των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων παρόλο που είχε βρεθεί να συσχετίζεται με τη νόσο αυτή.

#### *Emerging Risk Factors Collaboration*

Στην έκθεση του Emerging Risk Factors Collaboration η οποία δημοσιεύθηκε το 2012, (αναφέρθηκε ότι στα άτομα με ενδιάμεσο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων, ο προσδιορισμός των επιπέδων της Lp(α) αυξάνει ελαφρώς την πρόβλεψη για ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων μαζί με την HDL χοληστερόλη και την ολική χοληστερόλη (205).

#### *American Association of Clinical Endocrinologists*

Το ίδιο έτος οι συγγραφείς των οδηγιών από την American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), ανέφεραν ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων που σχετίζεται με τα επίπεδα της Lp(α), διαφέρει μεταξύ ατόμων διαφόρων εθνικοτήτων (206).

### **Υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση**

Λίγες μελέτες υπάρχουν σχετικά με τις υγιεινοδιαιτητικές οδηγίες παρέμβασης σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα Lp(α). Φαίνεται όμως ότι η δίαιτα, η άσκηση και η απώλεια σωματικού βάρους δεν επηρεάζουν τα επίπεδα της Lp(α).

### **Δίαιτα**

Τα επίπεδα της Lp(α) φαίνεται ότι δεν επηρεάζονται σημαντικά από το είδος της διατροφής. Ωστόσο, υπάρχουν μερικές δίαιτες ή τροφές που μπορεί να τα επηρεάσουν χωρίς όμως αυτό να έχει επιβεβαιωμένο κλινικό όφελος. Οι μελέτες συνήθως αφορούν μικρό αριθμό συμμετεχόντων και έχουν μικρή διάρκεια παρακολούθησης.

Οι Mensink και συνεργάτες χορήγησαν σε 57 άτομα με φυσιολογική χοληστερόλη τρεις διαφορετικές δίαιτες. Τα επίπεδα της Lp(α) αυξήθηκαν περισσότερο με την προσθήκη της μαργαρίνης και ακολούθησε η προσθήκη του ελαιόλαδου (207).

Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν όταν χορηγήθηκαν τεσσάρων ειδών δίαιτες με διαφορετικά λίπη (βούτυρο, ελαιόλαδο, παλμιτικό οξύ, μαργαρίνη) επιπλέον του καθημερινού διαιτολογίου σε 27 άτομα με υπερχοληστερολαιμία για 11 εβδομάδες. Η προσθήκη της μαργαρίνης αύξησε σημαντικά τα επίπεδα της Lp(α) έναντι των άλλων τροφών (208).

Δίαιτα με χαμηλά λιπαρά και αυξημένους υδατάνθρακες ή με αυξημένα λιπαρά και χαμηλούς υδατάνθρακες χορηγήθηκε σε 61 ασθενείς για 4 εβδομάδες. Τα επίπεδα της Lp(α) αυξήθηκαν κατά 2,2 mg/dl στην ομάδα με δίαιτα με χαμηλά λιπαρά και αυξημένους υδατάνθρακες συγκριτικά με τη δεύτερη ομάδα (209).

Η επίδραση των τεσσάρων συχνότερων καθημερινών αμερικάνικων διατροφών με διαφορετικά λίπη (ελαιόλαδο, χαμηλή σε τράνς, υψηλή σε τράνς και υψηλή σε κορεσμένα) στα επίπεδα της Lp(α), εξετάστηκε ακολούθως σε 58 άτομα που παρακολούθηθηκαν για 6 εβδομάδες. Η διατροφή με κορεσμένα λίπη μείωσε τα επίπεδα της Lp(α) κατά 8-11%. Άλλοι ερευνητές δεν βρήκαν ότι επηρεάζονται τα επίπεδα της Lp(α) από το σκόρδο όταν χορηγείται σε σκόνη. Τα επίπεδα της Lp(α) αυξάνονται μετά από κατανάλωση πρωτεϊνών σόγιας. Σε άλλη μελέτη παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων της Lp(α) σε 27 υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς μετά από καθημερινή κατανάλωση αμυγδάλων. Επίσης, οι Derosa και συνεργάτες παρατήρησαν μείωση των επιπέδων της Lp(α) στο πλάσμα μετά από χορήγηση καρνιτίνης σε 94 υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Τέλος οι Silaste και συνεργάτες, οι Ginsberg και συνεργάτες, οι Berglund και συνεργάτες, καθώς και οι Shin και συνεργάτες, παρατήρησαν αύξηση των επιπέδων της Lp(α) στον ορό μετά από δίαιτα χαμηλή σε λιπαρά. (210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218).

### **Άσκηση**

Τα επίπεδα της Lp(α) φαίνεται να μην επηρεάζονται σημαντικά από την άσκηση, (219,220,221), ενώ το ίδιο φαίνεται ότι ισχύει και όσον αφορά την απώλεια σωματικού βάρους (222,223).



**Ορμόνες που επηρεάζουν τα επίπεδα της Lp(α).**

Ορμόνες	Επίδραση στα επίπεδα της Lp(α)
Θυροξίνη	10-25% μείωση
Εγκυμοσύνη	2,5-3 x αύξηση
Οιστρογόνα	20-35% μείωση
Προγεστερόνη	3-5% μείωση
Ταμοξιφαίνη	35% μείωση
Τιβολόνη	35% μείωση
Ραλοξιφαίνη	18% μείωση
Τεστοστερόνη	30-40% μείωση
Αναβολικά Στεροειδή	60-70% μείωση
ACTH	30-40% μείωση

**Φάρμακα**

Η αντιμετώπιση των αυξημένων επιπέδων της Lp(α) στον ορό διέπεται ακόμα από αρκετούς προβληματισμούς. Το σημαντικότερο είναι ότι δεν έχει κυκλοφορήσει ακόμα ένα φάρμακο με αποκλειστική ένδειξη την μείωση των επιπέδων Lp(α) στον ορό το οποίο να είναι ασφαλές και αποτελεσματικό.

Πρακτικά, μοναδικά φάρμακα που έχουν ικανοποιητικά αποτελέσματα στην μείωση των επιπέδων της Lp(α) στον ορό είναι το νικοτινικό οξύ, οι φιβράτες και οι συνεδρίες λιποπρωτεϊνικής αφαίρεσης.

Είναι κοινή διαπίστωση πως η χορήγηση των στατινών ως μονοθεραπεία δεν είναι ικανή να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα της Lp(α) στον ορό. Μερικές φορές η θεραπεία με στατίνη έχει δείξει κλινικό όφελος σε ασθενείς με αυξημένη Lp(α), παρά τις ενδείξεις ότι τα επίπεδα αυτής μπορεί να αυξηθούν μετά την έναρξη της θεραπείας. Μια μετα-ανάλυση ασθενών με αυξημένη Lp(α) και ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι όσοι είχαν επίπεδα Lp (α) > 50 mg / dL και ελάμβαναν θεραπεία με στατίνη, διατρέχουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου σε σύγκριση με εκείνους με επίπεδα <30 mg / dL, ανεξάρτητα από άλλους συμβατικούς παράγοντες κινδύνου. Στη μελέτη Jupiter όπου συμμετείχαν 9.612 άτομα, τα αυξημένα επίπεδα της Lp(α) στον ορό ήταν σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση

καρδιαγγειακών νοσημάτων. Τα επίπεδα της Lp(α) στον ορό πριν την έναρξη θεραπείας συσχετίστηκαν με καρδιαγγειακά επεισόδια (HR 1,18; 95 % confidence interval, 1,03-1,34, p = 0,02) και με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης (HR 1,27; 95 % confidence interval, 1,01-1,59, p = 0,04), ανεξάρτητα από τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης (72).

Όσον αφορά τα επίπεδα της Lp(α) στον ορό, οι στατίνες φαίνεται ότι δεν προκαλούν κλινικά σημαντική μείωση, με πιθανή εξαίρεση την ατορβαστατίνη.

Σε μελέτη με χορήγηση ατορβαστατίνης 20 mg ημερησίως για 24 εβδομάδες, δε βρέθηκε σημαντική μείωση της Lp(α). Όμως σε μια διπλή τυφλή μελέτη που περιλάμβανε 391 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ατορβαστατίνη (199 ασθενείς έλαβαν ατορβαστατίνη 10 mg ημερησίως και 192 ασθενείς 20 mg ημερησίως), παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων της Lp(α). Σε μια άλλη διπλή-τυφλή μελέτη με ατορβαστατίνη και εικονικό φάρμακο και σε μια μετα-ανάλυση εννέα (9) προοπτικών, τυχαιοποιημένων μελετών που περιλάμβανε 3.540 ασθενείς, βρήκαν ότι η ατορβαστατίνη μπορεί να μειώσει στατιστικά σημαντικά τα επίπεδα της Lp(α) (224,225,226,227).

Όσον αφορά τις φιβράτες, φαίνεται ότι συνήθως μειώνουν κατά 25-40% τα επίπεδα της Lp(α). Αυτός είναι και ο λόγος που συμπεριλαμβάνονται στις κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση των αυξημένων επιπέδων της Lp(α). Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες με αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Σχετικά με το νικοτινικό οξύ γνωρίζουμε ότι μειώνει την Lp(α) έως και 40%. Ως εκ τούτου συμπεριλαμβάνεται στις κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση των αυξημένων επιπέδων της. Η θεραπεία με νιασίνη πιθανώς μειώνει την Lp(α) μειώνοντας την κινητοποίηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων από τον λιπώδη ιστό. Η μειωμένη παραγωγή μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων στο ήπαρ μπορεί να μειώσει την Lp(α) μειώνοντας την ηπατική σύνθεση της apo B. Η νιασίνη διεγείρει επίσης την αποικοδόμηση των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν apo B και μειώνει τη σύνθεση των τριγλυκεριδίων αναστέλλοντας τη διακυλγλυκερόληακυλτρανσφεράση 2. Πιθανώς η εξαρτώμενη από τη νιασίνη μείωση στην Lp(α) μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντική σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία. Είναι επίσης πιθανό ότι η νιασίνη αναστέλλει στο επίπεδο των ηπατοκυττάρων την σύνδεση των οξειδωμένων λιπιδίων με την apo (α), δημιουργώντας ένα πιο 'καλόηθες' είδος apo(α).

Όταν χορηγήθηκαν 4 gr νικοτινικού οξέος σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία, παρατηρήθηκε ότι μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας η μείωση της Lp(α) ήταν παρόμοια

με εκείνη της μείωσης της LDL χοληστερόλης. Η εξήγηση που δόθηκε για αυτή την παρατήρηση ήταν ότι το νικοτινικό οξύ μείωσε τα επίπεδα της απολιποπρωτεΐνης B-100 η οποία βρίσκεται και στα δύο σωματίδια (228).

Σε μια μετα-ανάλυση 11 μελετών με συνολικό αριθμό συμμετεχόντων 6.616 άτομα από τα οποία οι 2.682 ήταν ασθενείς και 3.934 ομάδα ελέγχου, βρέθηκε ότι το νικοτινικό οξύ μείωσε κατά 25% τα καρδιαγγειακά επεισόδια και σημειώθηκε υποστροφή των αθηρωματικών βλαβών (229).

Το 2010 οι οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης συνέστησαν την χορήγηση 1-3 gr νικοτινικού οξέος ημερησίως σε άτομα με πρόοδο της αθηρωματικής νόσου και αυξημένα επίπεδα Lp(α). Ωστόσο, η προσθήκη του σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με επίπεδα LDL χοληστερόλης στον στόχο ή πλησίον αυτού (75 mg / dl), ενώ ευρίσκονταν σε θεραπεία με στατίνη, δεν έχει αποδείξει βελτίωση των αποτελεσμάτων και έχει σχετιστεί με ανεπιθύμητες ενέργειες όπως νεοεμφανιζόμενος σακχαρώδης διαβήτης, αιμορραγίες, μυοπάθεια και λοιμώξεις. Μια πιθανή εξήγηση για αυτό το εύρημα είναι η περιορισμένη ικανότητα της νιασίνης να μειώσει τα επίπεδα της Lp(α) σε όσους έχουν υψηλές τιμές εξ αρχής και ισομορφές μικρού μεγέθους.

#### **Δράση των ω-3 λιπαρών οξέων και της L-καρνιτίνης στα επίπεδα της Lp(α)**

Σε 35 νοσηλευόμενους ασθενείς με στεφανιαία νόσο χορηγήθηκαν για τέσσερις εβδομάδες 8,5 gr ω-3 λιπαρά οξέα ημερησίως. Παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων της Lp(α) κατά 14%. Σε άλλους 280 ασθενείς προγραμματισμένους για αορτοστεφανιαία παράκαμψη χορηγήθηκαν για έξι μήνες 4 gr ω-3 λιπαρά οξέα. Όταν τα επίπεδα της Lp (α) στην ομάδα παρέμβασης συγκρίθηκαν με 269 ασθενείς που δεν έλαβαν ω-3 λιπαρά οξέα, δεν βρέθηκε να έχουν διαφορά (230-233).

Αντίθετα, από άλλους ερευνητές, όταν χορηγήθηκαν ω-3 λιπαρά οξέα σε 24 ασθενείς με αγγειακά νοσήματα για 18 μήνες, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων της Lp(α) (234).

Σε μια άλλη μελέτη που περιλάμβανε 34 ασθενείς σε εξωνεφρική κάθαρση χορηγήθηκαν 2 gr ω-3 λιπαρά οξέα ή εικονικό φάρμακο και δεν παρατηρήθηκε μεταβολή των επιπέδων της Lp(α) (235).

Σε μια διπλή-τυφλή μελέτη διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση 2g L-καρνιτίνης ημερησίως μείωσε τα επίπεδα της Lp(α) στο 77,8% των ασθενών, σε σχέση με την ομάδα που έλαβε placebo (236). Επίσης, 94 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία και πρόσφατη

διάγνωση Σ.Δ. τύπου 2, έλαβαν L-καρνιτίνη. Παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων της Lp(α), σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (237).

**Πίνακας Γ. Επίδραση των υπολιπιδαιμικών φαρμάκων στα επίπεδα της Lp(α).**

<b>Φάρμακα</b>	<b>Επίδραση στα επίπεδα της Lp(α)</b>
Στατίνες	Δεν είναι σταθερή
Φιβράτες	20% μείωση
Νικοτινικό οξύ	30-40% μείωση
Ωμέγα-3 λιπαρά οξέα	Δεν είναι σταθερή
Μιπομερσένη	Μείωση 20-35%
Αναστολείς της πρωτεΐνης PCSK9	Μείωση 20-25%
Λομιταπίδη	Μείωση 17-20%
Λιποπρωτεϊνική αφαίρεση	Μείωση μέχρι 20-70% (επανέρχεται στα αρχικά επίπεδα με την πάροδο του χρόνου).

*Νεότερα Υπολιπιδαιμικά Φάρμακα:*

Στις μελέτες που χορηγήθηκαν οι αναστολείς της πρωτεΐνης μεταφοράς των εστέρων χοληστερόλης, Cholesteryl Ester Transport Protein (CETP), όπως η torcetrapib, η anacetrapib, η dalcatrapib και η enacetrapib, παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων της Lp (α) κατά 10-40% . Όμως τα αρχικά ευνοϊκά αποτελέσματα δεν διαπιστώθηκαν και σε μελέτες παρατήρησης, ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειες και η αποτυχία υποστροφής της αθηρωμάτωσης οδήγησαν στην διακοπή των θεραπειών αυτών.

Η μιπομερσένη δρα ως αναστολέας της απολιποπρωτεΐνης Β και δείχνει να μειώνει τα επίπεδα της Lp(α) κατά 20-35%. (238). Το φάρμακο αυτό δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα και εμφανίζει ανεπιθύμητες ενέργειες όπως τοπικές αντιδράσεις, αύξηση των ηπατικών ενζύμων και συμπτώματα παρόμοια με εκείνα της κοινής γρίπης. (239-245).

Οι αναστολείς της proprotein convertase subtilisin/kexintype 9 (PCSK9), όπως τα evolocumab, alirocumab και bococizumab είναι ανθρώπινα αντισώματα, τα οποία αδρανοποιούν την πρωτεΐνη PCSK9, μέσω δέσμευσής της στη δομική περιοχή του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα του υποδοχέα LDLR, προστατεύοντας έτσι την αποδόμηση του συγκεκριμένου υποδοχέα και οδηγούν σε κατά 24% μείωση των επιπέδων της Lp(α). Ο αναστολέας της Μικροσωμικής Πρωτεΐνης Μεταφοράς

Τριγλυκεριδίων (MTP), που μεσολαβεί στην μεταφορά των τριγλυκεριδίων στα σωματίδια VLDL, μειώνει τα επίπεδα της Lp(α) κατά 17%. Συνήθεις αιτίες διακοπής του φαρμάκου είναι η αύξηση των τρανσαμινασών και οι διαρροϊκές κενώσεις (246,247).

### **Συνεδρίες λιποπρωτεϊνικής αφαίρεσης**

Εφόσον έως τώρα δεν υπάρχει φαρμακευτική ουσία που να μειώνει σημαντικά τα επίπεδα της Lp(α) και υφίσταται αυξημένος κίνδυνος για καρδιαγγειακά συμβάματα, σε ορισμένες περιπτώσεις για την αντιμετώπιση των αυξημένων επιπέδων της Lp(α) μπορούν να εφαρμοστούν συνεδρίες λιποπρωτεϊνικής αφαίρεσης.

Σε μια μελέτη όπου συμμετείχαν 170 ασθενείς που υποβάλλονταν στις συνεδρίες λιποπρωτεϊνικής αφαίρεσης για μείωση των επιπέδων της Lp(α), παρατηρήθηκε μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων κατά τη διάρκεια της διетуός παρακολούθησης των 170 ασθενών (248).

Ομοίως, παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων της Lp(α) κατά 23% στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε συνεδρίες λιποπρωτεϊνικής αφαίρεσης (249).

Το 2008 οι συνεδρίες λιποπρωτεϊνικής αφαίρεσης εντάχθηκαν ως θεραπεία μείωσης των αυξημένων επιπέδων της Lp(α) (250, 251).

Στην Ελλάδα οι οδηγίες που δημοσιεύθηκαν από την ομάδα ειδικών για την εφαρμογή της λιποπρωτεϊνικής αφαίρεσης πρότειναν την ένταξη των συνεδριών ως θεραπεία μείωσης των αυξημένων επιπέδων της Lp(α) (252,253).

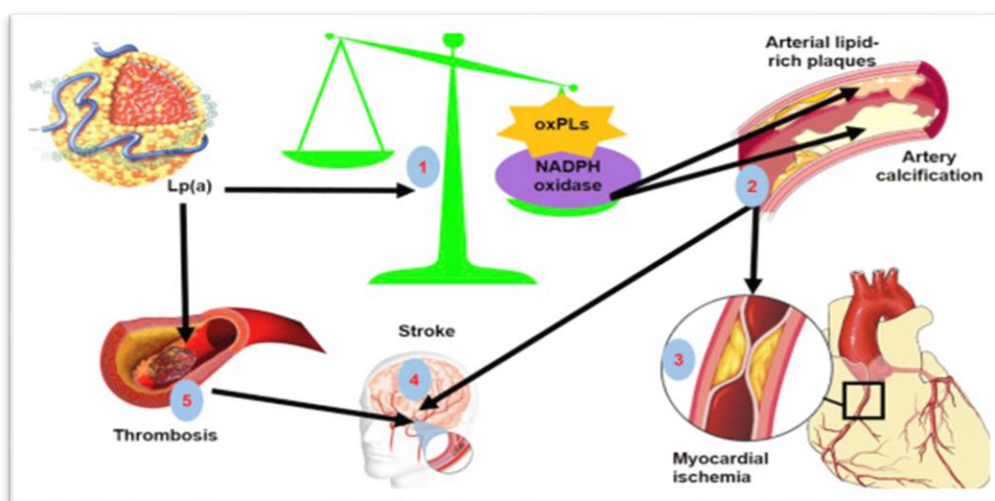
Σε όλες τις μελέτες, οι συνεδρίες LDL αφαίρεσης, που εφαρμόζονται σχεδόν εδώ και δύο δεκαετίες και στην Ελλάδα, μειώνουν τα επίπεδα της Lp(α) στο πλάσμα κατά 25-75%. Όμως αυτά επανέρχονται σταδιακά στα αρχικά τους επίπεδα. Οι ασθενείς με Lp(α) > 60mg/dl και επιδείνωση της καρδιαγγειακής νόσου και οι ασθενείς με Lp(α) > 120mg/dl παρά τη χορήγηση μέγιστων επιτρεπόμενων δόσεων υπολιπιδαιμικών φαρμάκων, έχουν ανάγκη συνεδριών LDL αφαίρεσης.

### **Ολιγονουκλεοτίδια**

Για τη μείωση της Lp(α), μπορεί να είναι χρήσιμη η παρεμβολή στη μεταγραφή της απολιποπρωτεΐνης (α), με πρώτο εκφραστή το φάρμακο ISIS-APO (α) Rx (254,255). Πρόκειται για ολιγονουκλεοτίδιο το οποίο δεσμεύεται στην αλληλουχία m RNA, η οποία κωδικοποιεί την apo(α), με αποτέλεσμα την διάσπαση του συμπλέγματος Lp(α)–

mRNA από τη ριβονουκλεάση και την αναστολή της έκφρασης της απολιποπρωτεΐνης (α).

Θεραπεία η οποία θα μπει σε μελέτες φάσης 4 είναι οι RNA targeted therapies από(α) με τα antisense oligonucleotides (ASO) που φαίνεται ότι οδηγούν σε έως και 90% μείωση της Lp(α). Τα APO(α)-LRx που δεσμεύονται στην αλληλουχία mRNA, η οποία κωδικοποιεί την από(α), με αποτέλεσμα την διάσπαση του συμπλέγματος Lp(α)-mRNA από την ριβονουκλεάση και την αναστολή της έκφρασης της απολιποπρωτεΐνης (α), δοκιμάζονται σε δόσεις 20mg, 40mg και 60 mg ανά εβδομάδα, 2 εβδομάδες ή 4 εβδομάδες η δόση των 60mg, σε ασθενείς με προηγηθέντα καρδιαγγειακά επεισόδια όπως OEM, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) και περιφερική αρτηριακή νόσο που έχουν επίπεδα Lp(α) >70mg/dl.



**Εικόνα 4:** Ρόλος και καρδιαγγειακές επιδράσεις της Lp(α)

Η ομάδα των Ειδικών της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Αθηροσκλήρωσης πρότεινε να προσδιορίζονται τα επίπεδα της Lp(α) των ασθενών με ενδιάμεσο ή υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με οικογενή υπερχοληστερολαιμία και όσων έχουν ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου στην οικογένεια, όπως επίσης και σε όσους έχουν  $\geq 3\%$  10-ετή κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου και όρισε τα επιθυμητά επίπεδα της Lp(α)  $\leq 50$  mg/dl.

Συνοπτικά, τα επίπεδα της Lp(α) φαίνεται ότι δεν επηρεάζονται σημαντικά από το είδος της διατροφής, από την άσκηση και από την απώλεια σωματικού βάρους. Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης σε γυναίκες δεν συστήνεται ως πρόληψη για την αποφυγή ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων οπότε κατ' επέκταση δεν θα πρέπει να χορηγείται και για την μείωση των επιπέδων της Lp(α). Οι στατίνες φαίνεται ότι δεν προκαλούν κλινικά σημαντική μείωση των επιπέδων της Lp(α). Οι φιβράτες

μειώνουν τα επίπεδα της Lp(α) κατά 25-40%. Το νικοτινικό οξύ μειώνει τα επίπεδα της Lp(α) στο πλάσμα κατά 40%. Αυτός ήταν και ο λόγος που συμπεριλαμβάνονται και τα δύο φάρμακα στις κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση των αυξημένων επιπέδων της. Ενθαρρυντικά είναι τα αποτελέσματα από τις μελέτες όπου χορηγήθηκαν τα νεότερα υπολιπιδαιμικά φάρμακα όπως οι CETP αναστολείς, η μιπομερσένη και οι PCSK9 αναστολείς, ο αναστολέας MTP και οι συνεδρίες LDL αφαίρεσης. Επίσης θεωρείται πως ακόμα και όταν τα επίπεδα της Lp(α) είναι αυξημένα, ο στόχος είναι τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης να είναι πολύ καλά ρυθμισμένα.

### **Προσδιορισμός των επιπέδων της Lp(α)**

Ο προσδιορισμός των επιπέδων της Lp(α) δεν έχει ακόμη τυποποιηθεί για να προσδιορίζεται σε όλα τα εργαστήρια με την ίδια μέθοδο, οδηγώντας σε διαφορές των προσδιοριζόμενων τιμών μεταξύ διαφορετικών εργαστηρίων. Οι μονάδες μετρήσεως (mg/dl ή nmol/l) δεν είναι και αυτές τυποποιημένες και τα φυσιολογικά επίπεδά της ακόμα διχάζουν τις επιστημονικές εταιρείες και τους ερευνητές (μέχρι 30 mg/dl ή 50 mg/dl). Αρχικά η Lp(α) προσδιορίστηκε με τη μέθοδο ραδιοανοσο-ενζυμικού προσδιορισμού (RIA, Radioimmunoassay) ή με ανοσοδιάχυση.

Σήμερα, οι ανοσοενζυμικές μέθοδοι και οι μέθοδοι που βασίζονται στην νεφελομετρία και την θολοσιμετρία, είναι οι πιο συχνά εφαρμοζόμενες.

Η καθιέρωση διεθνούς προτύπου συστήματος αναφοράς θα επιτρέψει την εναρμόνιση των προσδιορισμών της Lp(α) μεταξύ διαφορετικών εργαστηρίων.

### ***Ηλεκτροφόρηση***

Στην κλασική ηλεκτροφόρηση αгарόζης η Lp(α) μετακινείται μεταξύ των β και των προ-β λιποπρωτεϊνών και είναι ανιχνεύσιμη σε επίπεδα άνω των 300 mg/dl.

Στην ηλεκτροφόρηση πηκτής πολυακρυλαμιδίου ανιχνεύεται μεταξύ των σωματιδίων VLDL και LDL.

### ***Ανοσοχημικός προσδιορισμός***

Ο ανοσοχημικός προσδιορισμός επιτυγχάνεται με ηλεκτροανοσοδιάχυση, ανοσοενζυμικές μεθόδους, ανοσοφθορισμό, ανοσονεφελομετρία και ραδιοανοσομετρία (IRMA).

### ***Ανοσοθολοσιμετρική εξέταση (TIA)***

Το δείγμα (ορός ή πλάσμα) αναμειγνύεται με ένα διάλυμα που περιέχει αντισώματα κατά της Lp(α). Η Lp(α) του δείγματος συνδέεται ειδικά με τα αντισώματα του

αντιδραστηρίου και σχηματίζει αδιάλυτο ίζημα που προκαλεί αυξημένη θόλωση. Ο βαθμός θολοσιμετρίας μπορεί να μετρηθεί οπτικά και είναι ανάλογος με την ποσότητα της Lp(α) του δείγματος.

#### ***Χρήση των μονοκλωνικών αντισωμάτων***

Η πιο συχνή μέθοδος για τον προσδιορισμό της Lp(α) συνίσταται στον προσδιορισμό της συγκέντρωσης της απολιποπρωτεΐνης (α) με τη χρήση των μονοκλωνικών αντισωμάτων [anti-apo(α)].

Ωστόσο, οι μεγάλες διαφορές του μοριακού βάρους της απολιποπρωτεΐνης (α) κάνει τη σχέση μεταξύ της μάζας και της μοριακής συγκέντρωσής της να ποικίλλει από άτομο σε άτομο. Όταν η μέθοδος για τον προσδιορισμό της Lp(α) περιλαμβάνει αντισώματα που αντιδρούν με την περιοχή των kringles της απολιποπρωτεΐνης (α) το οποίο έχει υψηλή μεταβλητότητα, διαφοροποιήσεις στην αντίδραση που δεν σχετίζονται με την συγκέντρωση διαλύματος, μπορεί να συμβούν και να εξηγήσουν τις διαφορές που υπάρχουν σε ποικίλες πληθυσμιακές ομάδες. Στο πλαίσιο αυτό, υπάρχουν δυσκολίες στην τυποποίηση της μεθοδολογίας για τον προσδιορισμό της Lp(α) που να επιτρέπει πιο ακριβή σύγκριση μεταξύ διαφορετικών μελετών.

Όπως αναφέραμε παραπάνω οι μονάδες μέτρησης της Lp(α) είναι mg/dl ή nmol/l με τον συντελεστή μετατροπής να είναι: 1 mg/dl=0,42 nmol/l.

#### **Παράγοντες που επηρεάζουν τον προσδιορισμό των επιπέδων της Lp(α)**

Πολλοί περιβαλλοντικοί, προαναλυτικοί, αναλυτικοί και βιολογικοί παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν τον προσδιορισμό των επιπέδων της Lp(α). Η επίδραση των παραγόντων αυτών μπορεί να διαφοροποιήσει τις τιμές της μέχρι και 40% αθροιστικά (ανήκει στις πρωτεΐνες θερμικής καταπληξίας), συγκριτικά με 4,9% για την ολική και 6,9% για την HDL χοληστερόλη. Οι παράγοντες που επηρεάζουν την μέτρηση των επιπέδων της Lp (α) είναι η όρθια στάση του σώματος, ο τρόπος παρακέντησης της φλέβας, η μέτρηση μετά από νηστεία ή όχι και τέλος, η λήψη ορισμένων φαρμάκων. Για όλους τους προαναφερόμενους λόγους, συνιστάται ο προσδιορισμός των επιπέδων της Lp(α) να γίνεται σε 2-3 μετρήσεις, με μεσοδιάστημα 1-2 εβδομάδων.



***Όρθια στάση του σώματος***

Η Lp(α) δεν μετακινείται γρήγορα μεταξύ των αγγείων και της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας, οπότε με την αύξηση του όγκου η οποία παρατηρείται με την αλλαγή θέσεως του σώματος από την όρθια στάση στην ύπτια θέση, συμβαίνει παροδική μείωση των επιπέδων της (256). Τα επίπεδα της Lp(α) μειώνονται κατά 7-12 % στην όρθια θέση και επανέρχονται 40 λεπτά μετά από την αλλαγή θέσεως σε καθιστή. Οι αλλαγές των επιπέδων της Lp(α) είναι εντονότερες στα πρώτα 10 λεπτά από την αλλαγή της θέσης.

***Παρακέντηση της φλέβας***

Κατά τη διάρκεια της παρακέντησης της φλέβας, ο χρόνος απόφραξης της είναι σημαντικός παράγοντας, διότι μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα Lp(α) μέχρι και κατά 10-15%. Φυσιολογικά υπάρχει επίσης μια μικρή διαφορά μεταξύ των επιπέδων Lp(α) στον ορό και στο πλάσμα της τάξεως του 3%.

Η διάρκεια απόφραξης της παρακεντούμενης φλέβας δεν θα πρέπει να υπερβαίνει το ένα λεπτό.

***Μέτρηση μετά από νηστεία ή όχι***

Κλασικά, όλα τα λιπίδια προσδιορίζονται μετά από νηστεία 10-12 ωρών, αν και υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι η μέτρησή τους χωρίς προηγούμενη νηστεία, παρέχει τις ίδιες ή και περισσότερες πληροφορίες. Τα επίπεδα της Lp(α) αυξάνονται κατά 14%, δύο ώρες μετά από κατανάλωση τροφής (257).

***Φύλαξη των δειγμάτων***

Φαίνεται ότι η μακρόχρονη φύλαξη των δειγμάτων στην κατάψυξη μειώνει τα επίπεδα της Lp(α).

## **ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ**

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η συσχέτιση των επιπέδων της Lp(α) και των επιπλοκών από το καρδιαγγειακό σύστημα μετά το πέρας της δεκαετούς παρακολούθησης και η διερεύνηση των σχέσεών της με τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά επεισόδια.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ – ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ**

### **Είδος και περιγραφή μελέτης**

Μεθοδολογικά η μελέτη χαρακτηρίζεται ως αναδρομικού τύπου μελέτη κοορτής (retrospective cohort study). Στη συγκεκριμένη αναδρομική μελέτη εντάχθηκαν στεφανιαίοι ασθενείς και συγγενείς ασθενών με στεφανιαία νόσο που παρακολούθηθηκαν σε εξωτερική βάση στο Ιατρείο Λιπιδίων του Ωνασείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου (ΩΚΚ). Οι πρώτοι ασθενείς που εντάχθηκαν στην μελέτη άρχισαν την παρακολούθηση το 1994 και οι τελευταίοι ολοκλήρωσαν την παρακολούθηση το 2017. Όσον αφορά τους ασθενείς με στεφανιαία νόσο που είχαν υποβληθεί σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη ή αγγειοπλαστική, οι συμμετέχοντες παρακολούθηθηκαν από το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό του Ωνασείου ανεξάρτητα εάν η επέμβαση είχε γίνει ή όχι στο Ωνάσειο. Η ηλικία των ασθενών κατά την ένταξη στην μελέτη ήταν  $\geq 25$  ετών, με τη συντριπτική πλειοψηφία να είναι άνω των 40 χρόνων.

Η συλλογή των στοιχείων έγινε σε δύο χρονικές στιγμές με μέση διαφορά 10 ετών.

### **Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη**

Στη μελέτη εντάχθηκαν συνεχόμενοι ασθενείς που παρακολουθούνται στο Ιατρείο Λιπιδίων του ΩΚΚ το χρονικό διάστημα 2000-2017. Από αυτούς αποκλείστηκαν όσοι δεν είχαν προσδιορισμένες τιμές Lp(α) και για τα δύο χρονικά διαστήματα αρχής και τέλους της μελέτης. Οι ασθενείς έπασχαν από ΣΝ και συμπεριλήφθηκαν και συγγενείς ασθενών με ΣΝ.

Στόχος της μελέτης ήταν να διερευνηθεί αν η Lp(α) μπορεί να χρησιμεύσει ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης ισχαιμικής καρδιοπάθειας από τους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς η Lp(α) θεωρείται ότι πιθανώς έχει σχέση με την αθηρωματική νόσο, χωρίς όμως μέχρι σήμερα να διαθέτουμε απολύτως

επαρκή στοιχεία που να μας πείθουν ότι πρέπει να προσδιορίζουμε τις τιμές της και να θεραπεύουμε τους ασθενείς όταν αυτές είναι αυξημένες.

Αποκλείστηκαν ασθενείς που δεν ξεπέρασαν τα τέσσερα χρόνια παρακολούθησης, καθώς και όσοι διαπιστωμένα κατέληξαν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.

Θεωρήσαμε πως το διάστημα της δεκαετίας ήταν επαρκές ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα σε ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό και τιμές Lp(a) > 30mg/dl.

### **Εργαστήριο**

Σε όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη υπήρχε πλήρης προσδιορισμός των λιπιδίων, που περιελάμβανε τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης στον ορό, της HDL, της LDL-χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της απολιποπρωτεΐνης A1 και της απολιποπρωτεΐνης B. Επίσης προσδιορίστηκαν τα επίπεδα γλυκόζης, ινωδογόνου, ομοκυστεΐνης, καθώς και της C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), ως δείκτη της φλεγμονώδους διαδικασίας στους ασθενείς με δυσλιπιδαιμία και ΣΝ.

Η ολική χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια, προσδιορίστηκαν με ενζυμική μέθοδο με τον αναλυτή Cobas της εταιρείας Roche Diagnostics, Mannheim, Germany, ενώ η LDL χοληστερόλη, σύμφωνα με τον τύπο του Friedewald, εφόσον τα τριγλυκερίδια ήταν < 400mg/dl. Η HDL-χοληστερόλη προσδιορίστηκε ενζυμικά από το υπερκείμενο διάλυμα μετά την καθίζηση των υπολοίπων λιποπρωτεϊνών με τη χρήση φωσφοβολφραμικών ιόντων. Η απολιποπρωτεΐνη A1, η απολιποπρωτεΐνη B και η CRP, υπολογίστηκαν με ανοσοενζυμική μέθοδο με τη βοήθεια νεφελομετρίας σε mg/dl και η ομοκυστεΐνη με χημειοφωταύγεια.

### **Υπολογισμός της Lp(a)**

Όλες οι μετρήσεις τυπικά πραγματοποιήθηκαν μετά από ολονύκτια νηστεία. Χρησιμοποιήθηκε η νεφελομετρική μέθοδος (INA) με τη βοήθεια σωματιδίων επικαλυμμένων με το ειδικό αντισώμα για την Lp(a), DadeBehringMarburgGmbH, USA.

### Στατιστικές Μέθοδοι

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν με τη μορφή μέσης τιμής και τυπικής απόκλισης, ενώ οι διακριτές μεταβλητές με τη μορφή συχνότητα και % συχνότητας. Για την εύρεση διαφορών μεταξύ ζευγαρωτών μετρήσεων συνεχών μεταβλητών (π.χ. επίπεδα χοληστερίνης, γλυκόζης) χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος t-test ζευγαρωτών μετρήσεων (pairedsamplest-test). Οι διαφορές στις μέσες τιμές συνεχών ανεξάρτητων μεταβλητών έγινε με τον έλεγχο t ανεξαρτήτων δειγμάτων (independentsamplest-test).

Ο έλεγχος McNemar χρησιμοποιήθηκε για να ελεγχθούν οι μεταβολές σε διακριτές μεταβλητές (π.χ. επιπολασμός διαβήτη) μεταξύ των δύο μετρήσεων.

Δημιουργήσαμε καμπύλες επιβίωσης KaplanMeier για να μελετήσουμε την ανάγκη για PTCA διαχρονικά σε σχέση με τα επίπεδα Lp(a). Το όριο στατιστικής σημαντικότητας ήταν  $p < 0.005$ .

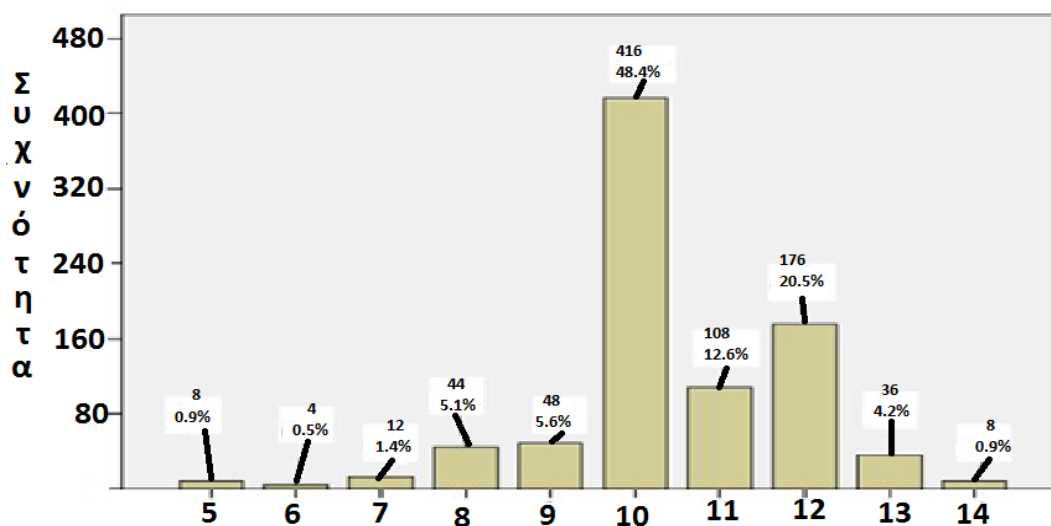
Για την γραφική αναπαράσταση των συνεχών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν θηκογράμματα (boxplots) και διαγράμματα διασποράς (scatterplots). Η ανάλυση των δεδομένων έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα IBM SPSS Statistics 23.0

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το σύνολο των στοιχείων που συλλέχθηκαν αφορούσε 860 άτομα που ήταν ασθενείς με ΣΝ και συγγενείς ασθενών με ΣΝ.

### Χρονική διάρκεια μελέτης

Στο Διάγραμμα παρουσιάζεται η συχνότητα των ασθενών σε σχέση με τη διάρκεια παρακολούθησης (1η – 2η εξέταση). Είναι φανερό πως περίπου το 93% των συμμετεχόντων στην έρευνά μας παρακολούθηθηκαν μεταξύ 8 και 12 έτη.



### Χρόνος μεταξύ εξετάσεων

**Διάγραμμα.** Συχνότητα ασθενών ανά χρονικό διάστημα μεταξύ των δύο μετρήσεων.

Αιτία εισόδου των ασθενών στο Ωνάσειο ήταν η βασική νόσος που είχαν, όπως OEM, χειρουργική ή διαδερμική επαναγγείωση, το οικογενειακό ιστορικό που τους ώθησε να επισκεφθούν το ιατρείο λιπιδίων, η προηγούμενη ανεύρεση υψηλών τιμών λιπιδίων με συνακόλουθη λήψη αγωγής (κυρίως στατίνες), αλλά και άλλοι λόγοι όπως βιοχημικός προληπτικός έλεγχος και ‘προληπτική’ διενέργεια υπερήχου. Η πλειοψηφία των ασθενών, ήταν άνδρες (628, 73,0%) με μέση ηλικία κατά την πρώτη εξέταση  $57,5 \pm 10,3$  (εύρος 26-80). Οι καπνιστές ήταν 260 (30,2%) κατά την πρώτη μέτρηση του δείγματος, ενώ οι πρόην καπνιστές ήταν 256 (29,8%) επίσης κατά την πρώτη μέτρηση του δείγματος. Κατά τη δεύτερη μέτρηση το ποσοστό των καπνιστών μειώθηκε στο 12,6% ενώ το ποσοστό των πρόην καπνιστών αυξήθηκε σε 47,9%. Το BMI των ασθενών ήταν από 19,6-38,8 με μέση τιμή  $27,3 \pm 3,4 \text{ Kg/m}^2$ . (Πίνακας 1).

**Πίνακας 1.** Δημογραφικά, σωματομετρικά και συνήθειες ασθενών

	N	%	2 <sup>η</sup> μέτρηση N	%
<b>Φύλο</b>				
Ανδρας	628	73,0%		
Γυναίκα	232	27,0%		
<b>Καπνιστής</b>				
Ναι	260	30,2	108	12,6
Όχι	344	40,0	340	39,5
Πρώην	256	29,8	412	47,9
	<b>Μέση Τιμή ± Τυπική Απόκλιση</b>	<b>Ελάχιστο- Μέγιστο</b>	<b>Μέση Τιμή ± Τυπική Απόκλιση</b>	<b>Ελάχιστο- Μέγιστο</b>
<b>Ηλικία 1<sup>ης</sup> εξέτασης</b>	57,5±10,3	26-80	67,9±10,3	38-90
<b>Ύψος (cm)</b>	170,1±8,7	150-191		
<b>Βάρος (Kg)</b>	79,6 ± 13,4	52 -115		
<b>BMI (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,3 ± 3,4	19,6-38,8	Δεν υπήρχαν δεδομένα για την πλειονότητα των ασθενών	

Στην κλινική εξέταση κατά την 1<sup>η</sup> και 2<sup>η</sup> μέτρηση παρατηρήθηκαν τα παρακάτω (Πίνακας 2): Ξαnthώματα παρατηρήθηκαν σε 32 περιπτώσεις στην 1<sup>η</sup> μέτρηση (3,7% των ασθενών), ενώ αυξήθηκαν κατά 8 (0,9%) στη δεύτερη μέτρηση, χωρίς να παρατηρηθεί στατιστικά σημαντική αλλαγή, σύμφωνα με τον έλεγχο McNemar ( $p=0,500$ ). Διαλείπουσα χωλότητα είχε διαγνωσθεί σε 24 ασθενείς στην 1<sup>η</sup> μέτρηση (3% στο σύνολο), ενώ συνολικά οι περιπτώσεις αυξήθηκαν κατά 32 (3,7% στο σύνολο των ασθενών) στη 2<sup>η</sup> μέτρηση (McNemar $p=0,039$ ). Νέες περιπτώσεις αρτηριακής υπέρτασης παρουσιάστηκαν κατά την 2<sup>η</sup> μέτρηση με 92 περιπτώσεις (10,7% του συνόλου) που δεν είχαν ανιχνευθεί στην 1<sup>η</sup> μέτρηση (McNemar $p=0,005$ ). Κατά την 1<sup>η</sup> εξέταση ανευρέθησαν 116 (13,5%) ασθενείς με ΣΔ, ενώ κατά την δεύτερη προσέλευση οι ασθενείς με ΣΔ ανήλθαν σε 208 (24,2%) (McNemar $p<0,001$ ).

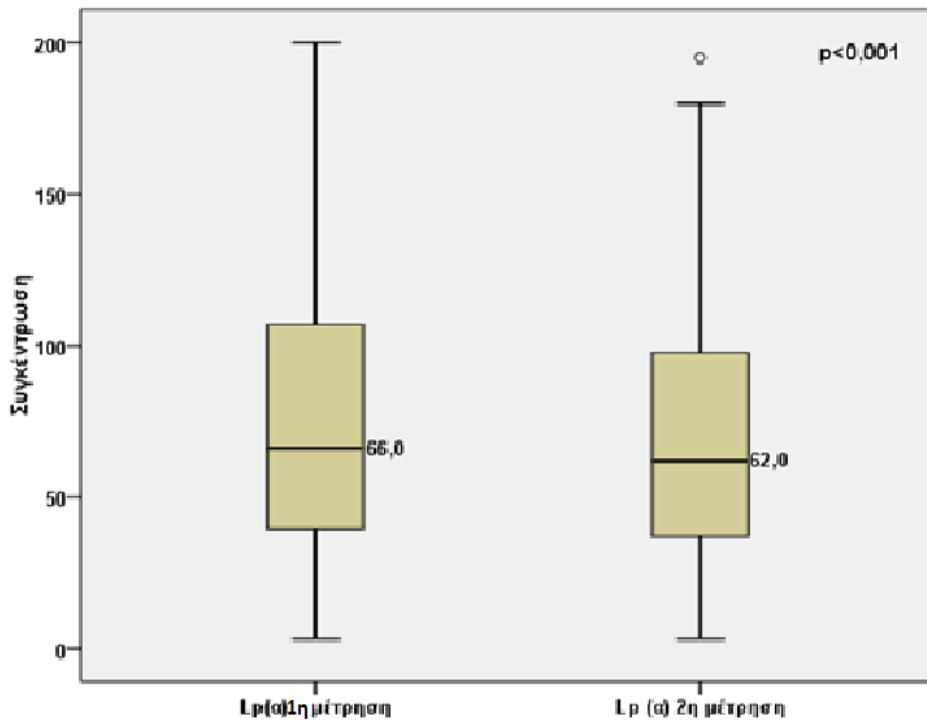
Η αύξηση στην συχνότητα εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης και σακχαρώδη διαβήτη στο τέλος της παρακολούθησης σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την τιμή της  $Lp(\alpha)$  στη δεύτερη μέτρηση (bivariate correlation,  $p=0,02$ ,  $p=0,046$ , αντίστοιχα), ενώ δεν εμφανίστηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τις τιμές αρτηριακής πίεσης και σακχαρώδη διαβήτη και τις τιμές  $Lp(\alpha)$ , αλλά και τη διαφορά των τιμών  $Lp(\alpha)$  μεταξύ 1<sup>ης</sup> και 2<sup>ης</sup> μέτρησης.

Πίνακας 2. Ατομικό ιατρικό ιστορικό κατά την 1<sup>η</sup> και 2<sup>η</sup> μέτρησή τους.

		(2η μέτρηση)						P
		Ναι		Όχι		Σύνολο		
(1η μέτρηση)		n	%	N	%	N	%	
<b>Ξανθώματα</b>	<b>Ναι</b>	32	3,7%	0	0,0%	32	3,7	0,500
	<b>Όχι</b>	8	0,9%	820	95,3%	828	96,3	
	<b>Σύνολο</b>	40	4,7%	820	95,3%	860		
<b>Διαλείπουσα Χωλότητα</b>	<b>Ναι</b>	20	2,3%	4	0,5%	24	2,8	<b>0,039</b>
	<b>Όχι</b>	32	3,7%	804	93,5%	836	97,2	
	<b>Σύνολο</b>	52	6,0%	488	56,5%	860		
<b>Αρτηριακή Πίεση</b>	<b>Ναι</b>	400	47,6%	28	3,3%	428	49,8	<b>0,005</b>
	<b>Όχι</b>	92	10,7%	340	39,5%	432	50,2	
	<b>Σύνολο</b>	492	57,2%	368	42,8	860		
<b>Σακχαρώδης Διαβήτης</b>	<b>Ναι</b>	116	13,5%	0	0,0%	116	13,5	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Όχι</b>	92	10,7%	652	75,8%	744	86,5	
	<b>Σύνολο</b>	208	24,2%	652	75,8%	860		
<b>Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου</b>	<b>Ναι</b>	72	8,4%	264	30,7%	336	39,1	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Όχι</b>	28	3,3%	496	57,7%	524	60,9	
	<b>Σύνολο</b>	100	11,6%	760	88,4%	860		

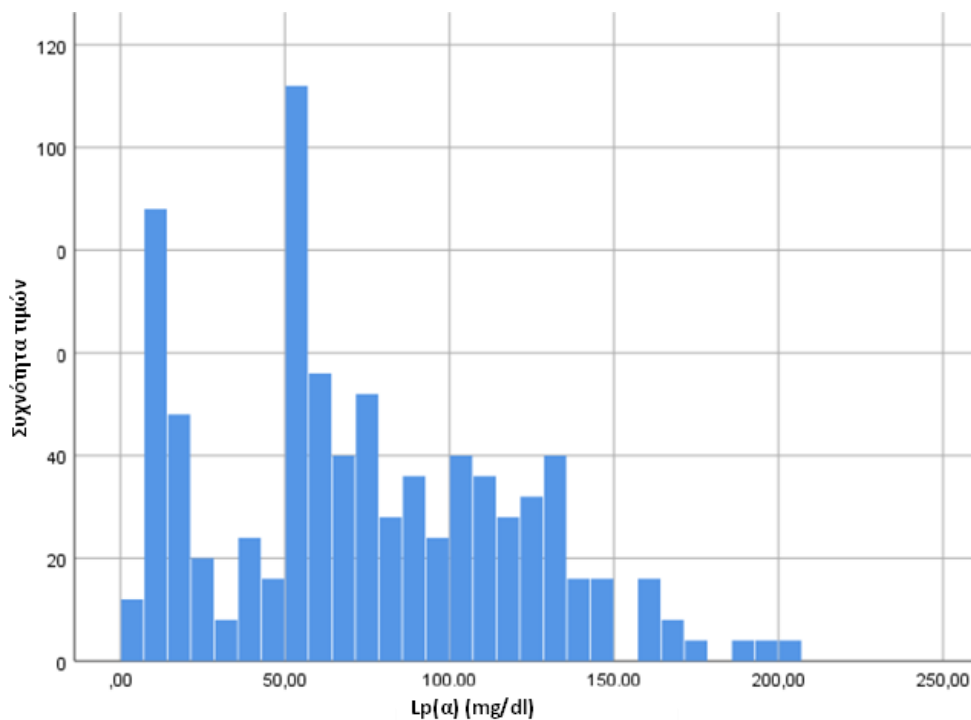
*Τα στατιστικά σημαντικά ευρήματα με έντονη γραφή*

Στο Διάγραμμα 1 παρουσιάζονται οι τιμές της Lp(a) κατά την πρώτη και τη δεύτερη μέτρηση. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή των μετρήσεων Lp(a) ανάμεσα στους ασθενείς στις δύο μετρήσεις ( $p < 0,001$ ).



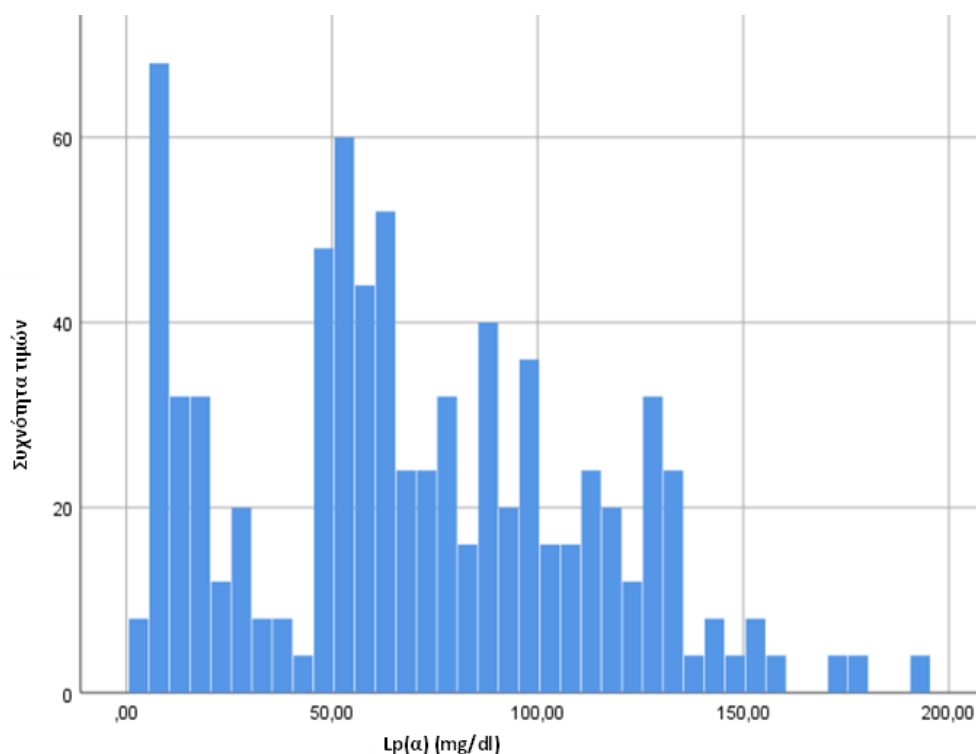
**Διάγραμμα 1.** Μεταβολή των τιμών Lp(α) μεταξύ 1ης μέτρησης (διάμεσος/ median = 66,0 mg/dl) και 2ης μέτρησης (διάμεσος/ median = 62,0 mg/dl).

Από το ανωτέρω διάγραμμα προκύπτει ότι οι τιμές της Lp(α) των ασθενών μειώνονται διαχρονικά. Στα επόμενα διαγράμματα καταγράφεται η κατανομή των τιμών Lp(α) κατά την 1<sup>η</sup> και τη 2<sup>η</sup> μέτρηση στην παρούσα μελέτη.





**Διάγραμμα 1α.** Κατανομή των τιμών Lp(α) κατά την 1η μέτρηση (μέσος όρος/ average = 72,8 mg/dl,διάμεσος / median = 66,0 mg/dl, τυπική απόκλιση / standard deviation = 45,2 mg/dl)



**Διάγραμμα 1β.** Κατανομή των τιμών Lp(α) κατά την 2η μέτρηση (μέσος όρος/ average = 68,3 mg/dl,διάμεσος / median = 62,0 mg/dl, τυπική απόκλιση / standard deviation = 41,8 mg/dl).

Οι αιματολογικοί δείκτες όπως χοληστερίνη, HDL, LDL, τριγλυκερίδια, σάκχαρο, ουρία, κρεατινίνη, CPK, CRP, Lp(α), ουρικό οξύ κ.ά. ελέγχθηκαν ως προς τις μεταβολές τους μεταξύ των δύο εξετάσεων και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Η HDL μετά τη θεραπεία ήταν αυξημένη ( $46,4 \pm 11,4$  στη 2<sup>η</sup> μέτρηση έναντι  $43,5 \pm 10,8$  στην 1<sup>η</sup> μέτρηση) ενώ αντίστροφη εικόνα παρουσιάστηκε για την LDL ( $101,8 \pm 23,4$  στη 2<sup>η</sup> μέτρηση έναντι  $117,6 \pm 28,0$  στην 1<sup>η</sup> μέτρηση) ( $p < 0,001$ ).

Τέλος η Lp (α) όπως παρουσιάστηκε και στο Διάγραμμα 1 ήταν χαμηλότερη στη δεύτερη μέτρηση  $68,3 \pm 41,8$  έναντι  $72,8 \pm 45,6$  στην πρώτη ( $p < 0,001$ ).

**Πίνακας 3.** Μέσες τιμές, τυπικές αποκλίσεις και σύγκριση επιπέδων αιματολογικών τιμών ανάμεσα στις δύο εξετάσεις

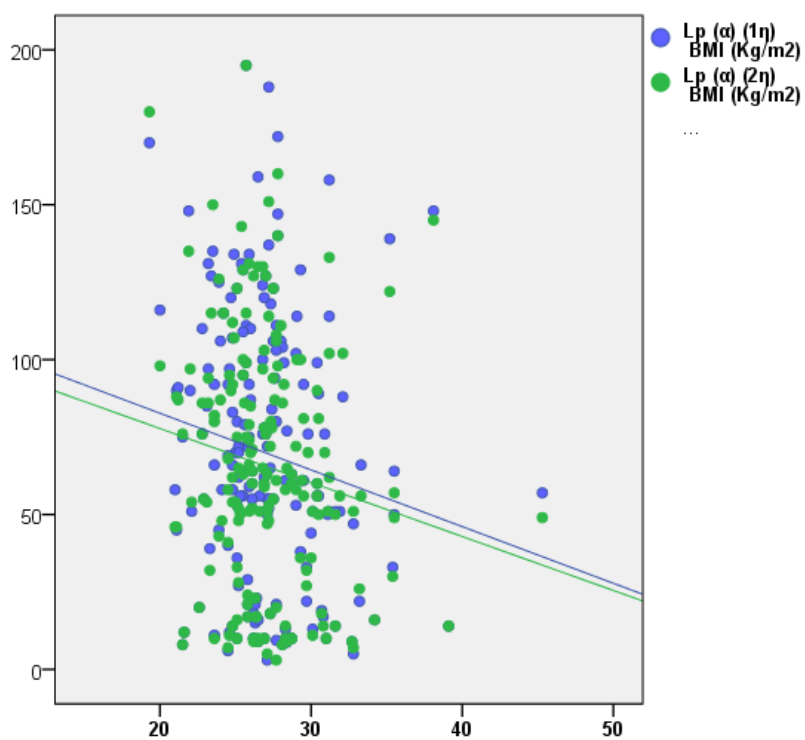
	N	1η Μέτρηση		2η Μέτρηση		P
		Μέση Τιμή	Τυπική Απόκλιση	Μέση Τιμή	Τυπική Απόκλιση	
Σάκχαρο νηστείας	856	98,4	15,9	104,0	19,7	<0,001
Κρεατινίνη	664	1,0	0,3	1,6	3,9	0,054
Ουρία	629	39,0	15,2	43,0	24,0	0,004
ουρικό οξύ	524	6,0	1,7	6,1	1,4	0,459
Ομοκυστεΐνη	480	13,7	5,6	11,3	3,3	<0,001
CRP	584	2,0	0,2	2,0	0,5	0,592
Ολική χοληστερίνη προ θεραπείας	748	275,1	48,4	275,3	48,7	0,780
Ολική χοληστερίνη μετά θεραπείας	740	186,4	32,4	169,8	26,4	<0,001
TG μετά τη θεραπεία	647	119,0	48,4	113,1	44,8	0,074
HDL μετά τη θεραπεία	668	43,5	10,8	46,4	11,4	<0,001
LDL μετά τη θεραπεία	664	117,6	28,0	101,8	23,4	<0,001
CPK	513	99,1	52,7	109,8	54,0	0,009
Lp(a)	860	72,8	45,2	68,3	41,8	<0,001

Η σχέση της Lp(a) με την ηλικία και το BMI παρουσιάζεται στον Πίνακα 4. Οι τιμές της Lp(a) κατά την πρώτη μέτρηση σχετίζονται ασθενώς αρνητικά με το BMI ( $r_s = -0.171$ ,  $p = 0,022$ ) όπως και οι τιμές της δεύτερης μέτρησης ( $r_s = -0,153$ ,  $p = 0,040$ ). Επιπλέον οι τιμές της Lp(a) 1<sup>ης</sup> και 2<sup>ης</sup> μέτρησης σχετίζονται ισχυρά, με  $r_s = 0,955$ ,  $p < 0,001$ ). Στο Διάγραμμα 2 που ακολουθεί παρουσιάζονται γραφικά οι συσχετίσεις της Lp(a) με το BMI της 1<sup>ης</sup> και της 2<sup>ης</sup> μέτρησης.

Διαπιστώνεται μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ BMI και τιμών Lp(a).

**Πίνακας 4.** Συσχέτιση  $Lp(\alpha)$  ανάμεσα στις μετρήσεις, με την ηλικία και το BMI.

	1η μέτρηση				2η μέτρηση		
	Μέτρησ η	Sperman' s	$Lp(\alpha)$	Ηλικία	BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	$Lp(\alpha)$	Ηλικία
$Lp(\alpha)$	1η	<b>R</b>	-	-0,060	-0,171	0,955	-0,096
		<b>p</b>	-	0,382	0,022	<0,001	0,160
	2η	<b>R</b>	0,955	-0,080	-0,153	-	-0,118
		<b>p</b>	0,000	0,241	0,040	-	0,083



**Διάγραμμα 2.** Σχέση  $Lp(\alpha)$  με BMI (αριστερά -1<sup>η</sup> μέτρηση, δεξιά- 2<sup>η</sup> μέτρηση)

Στον Πίνακα 5 παρουσιάζονται οι διαφορές της Lp(α) ανάμεσα στους ασθενείς που εισήχθησαν για PTCA. Οι τιμές της Lp(α) της 1<sup>ης</sup> μέτρησης παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά σε όσους ασθενείς είχαν αντιμετωπισθεί με PTCA  $83,4 \pm 45,1$  σε σχέση με όσους δεν είχαν  $67,7 \pm 44,5$  ( $p=0,016$ ). Αντίστοιχη εικόνα παρουσιάστηκε για την Lp(α) της 2<sup>ης</sup> μέτρησης όπου οι μέσες τιμές ήταν  $76,7 \pm 41,8$  (διενέργεια PTCA) σε σχέση με όσους δεν είχαν ( $64,1 \pm 41,3$ ) ( $p=0,038$ ).

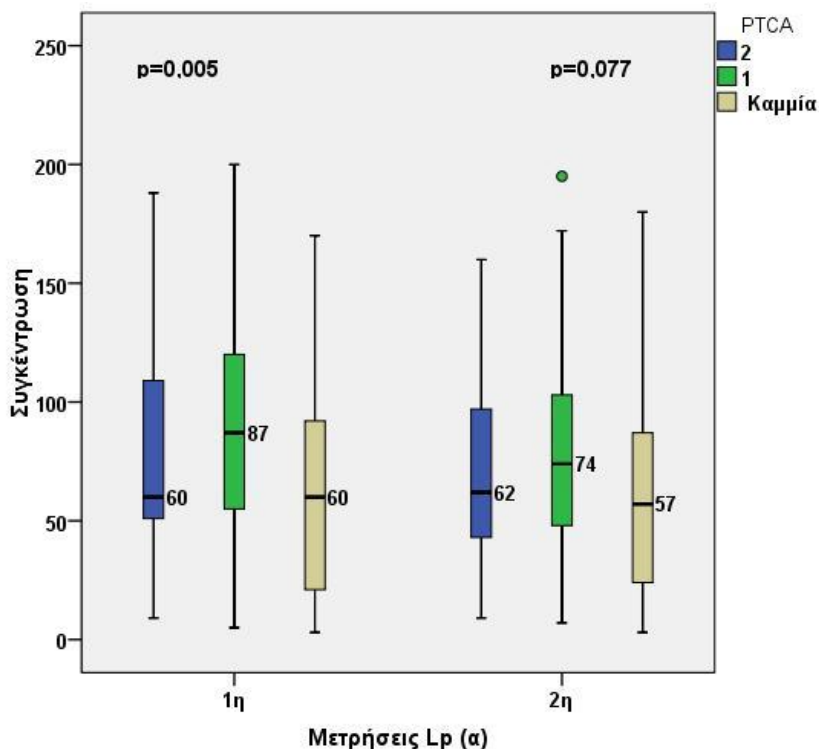
Συνεπώς προκύπτει ότι οι ασθενείς με PTCA είχαν αυξημένη Lp(α).

Δεν παρουσιάστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μετρήσεις της Lp(α) της 1<sup>ης</sup> και της 2<sup>ης</sup> μέτρησης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PTCA κατά το διάστημα μελέτης (χρονική διάρκεια 1<sup>ης</sup> έως 2<sup>ης</sup> μέτρησης) ( $p=0,143$  και  $p=0,506$  αντίστοιχα).

**Πίνακας 5.** Διαφορές στην Lp(α) 1<sup>ης</sup> και 2<sup>ης</sup> μέτρησης ανάμεσα σε ασθενείς που εισήχθησαν για PTCA.

	<b>PTCA (1η μέτρηση)</b>						
	<b>Ναι (n=284)</b>			<b>Όχι (n=576)</b>			
	<b>Μέση Τιμή</b>	<b>Τυπική Απόκλιση</b>	<b>Διάμεσος</b>	<b>Μέση Τιμή</b>	<b>Τυπική Απόκλιση</b>	<b>Διάμεσος</b>	<b>P</b>
<b>Lp(α)</b> (1η μέτρηση)	83,4	45,1	75,0	67,7	44,5	62,5	0,016
<b>Lp(α)</b> (2η μέτρηση)	76,7	41,8	74,0	64,1	41,3	59,5	0,038
	<b>PTCA (2η μέτρηση)</b>						
	<b>Ναι (n=272)</b>			<b>Όχι (n=588)</b>			
	<b>Μέση Τιμή</b>	<b>Τυπική Απόκλιση</b>	<b>Διάμεσος</b>	<b>Μέση Τιμή</b>	<b>Τυπική Απόκλιση</b>	<b>Διάμεσος</b>	<b>P</b>
<b>Lp(α)</b> (1η μέτρηση)	79,5	50,2	64,5	69,8	42,6	66,0	0,143
<b>Lp(α)</b> (2η μέτρηση)	71,1	42,7	68,0	67,0	41,4	61,0	0,506

Οι μετρήσεις της Lp(α) της πρώτης μέτρησης δείχνουν να διαφοροποιούνται στατιστικά σημαντικά μεταξύ των ασθενών που υπέστησαν μία φορά PTCA (διάμεσος 87) σε σχέση με αυτούς που υπέστησαν δύο φορές PTCA ή και καμία PTCA (διάμεσος 60) ( $p=0,005$ ). Τάση για διαφοροποίηση ( $0,05 < p=0,077 < 0,100$ ) παρουσιάστηκε για τις μετρήσεις της Lp(α) της δεύτερης μέτρησης.



**Διάγραμμα 3.** Διαφορές στην Lp(a) μεταξύ των ασθενών με κανένα, ένα και δύο PTCA.

Η διαφοροποίηση των επιπέδων Lp(a) ανάμεσα στους ασθενείς με χρόνιες ασθένειες και συμπτώματα παρουσιάζεται στον Πίνακα 6.

**Πίνακας 6.** Διαφορές της Lp(a) σε σχέση με χρόνιες ασθένειες και συμπτώματα.

<b>Ξανθώματα</b>							
Lp (α)	Ναι (n=32)			Όχι (n=828)			P
	Μέση Τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	Μέση Τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	
<b>1η μέτρηση</b>	104,1	31,5	100,0	71,6	45,3	64,0	<b>0,046</b>
<b>Διαλείπουσα Χωλότητα</b>							
1η μέτρηση	Ναι (n=24)			Όχι (n=836)			P
	91,3	31,9	91,0	72,3	45,5	65,0	
<b>Αρτηριακή Πίεση</b>							
1η μέτρηση	Ναι (n=428)			Όχι (n=432)			P
	71,3	44,3	63,0	74,4	46,3	72,0	
<b>Σακχαρώδης Διαβήτης</b>							
1η μέτρηση	Ναι (n=116)			Όχι (n=744)			P
	73,6	44,3	61,0	72,7	45,5	65,5	

<b>Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου</b>							
	<b>Ναι (n=336)</b>			<b>Όχι (n=524)</b>			
<b>1η μέτρηση</b>	74,4	41,8	65,5	71,8	47,5	66,0	0,680
<b>Ξανθώματα</b>							
	<b>Ναι (n=40)</b>			<b>Όχι (n=820)</b>			<b>P</b>
<b>2η μέτρηση</b>	95,5	36,4	92,0	67,0	41,6	61,0	<b>0,034</b>
<b>Διαλείπουσα Χωλότητα</b>							
	<b>Ναι (n=52)</b>			<b>Όχι (n=808)</b>			
<b>2η μέτρηση</b>	76,4	33,6	66,0	67,8	42,4	61,0	0,472
<b>Αρτηριακή Πίεση</b>							
	<b>Ναι (n=492)</b>			<b>Όχι (n=368)</b>			
<b>2η μέτρηση</b>	63,7	41,3	57,0	74,4	41,8	76,0	0,065
<b>Σακχαρώδης Διαβήτης</b>							
	<b>Ναι (n=208)</b>			<b>Όχι (n=652)</b>			
<b>2η μέτρηση</b>	59,9	37,1	54,0	70,9	42,9	65,0	0,098
<b>Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου</b>							
	<b>Ναι (n=100)</b>			<b>Όχι (n=760)</b>			
<b>2η μέτρηση</b>	74,2	41,9	62,0	67,5	41,8	62,5	0,455

Η συσχέτιση της Lp(α) με αιματολογικές παραμέτρους παρουσιάζεται στον Πίνακα 7. Οι συσχετίσεις κατά Spearman της 1<sup>ης</sup> και της 2<sup>ης</sup> μέτρησης Lp(α) είναι ασθενείς αλλά υπαρκτές στο σάκχαρο νηστείας με  $r_s=-0,151$ ,  $p=0,027$  (1<sup>η</sup>) και  $r_s=-0,202$ ,  $p=0,003$  (2<sup>η</sup>), στον αιματοκρίτη ( $r_s=-0.202$ ,  $p=0.003$ ) (1<sup>η</sup>) και ( $r_s=-0.143$ ,  $p=0.037$ ) και την LDL μετά την θεραπεία ( $r_s=-0.218$ ,  $p=0.003$ ) (1<sup>η</sup>) και ( $r_s=0.287$ ,  $p<0.001$ ).

**Πίνακας 7.** Συσχέτιση της Lp(α) με αιματολογικές μετρήσεις

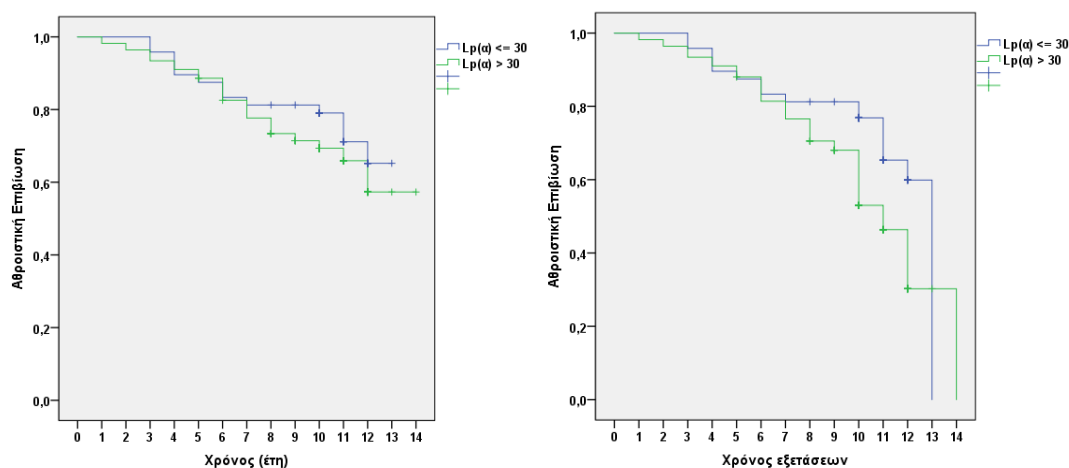
	Lp (α) (1η)		Lp (α) (2η)	
	rs	P	rs	P
ΣΑΠ (mmHg)	-0,004	0,954	-0,140	0,072
ΔΑΠ (mmHg)	-0,047	0,503	-0,098	0,210
Σάκχαρο νηστείας	<b>-0,151</b>	<b>0,027</b>	<b>-0,202</b>	<b>0,003</b>
Κρεατινίνη	0,104	0,152	0,042	0,576
Ουρία	-0,069	0,351	-0,004	0,957
Ουρικό οξύ	-0,081	0,334	0,063	0,457
Αιματοκρίτης	<b>-0,202</b>	<b>0,003</b>	<b>-0,143</b>	<b>0,037</b>
Αιμοπετάλια	0,014	0,833	0,132	0,054
Ομοκυστεΐνη	0,112	0,192	0,044	0,624
CRP	-0,021	0,790	0,007	0,931
Ολική χοληστερίνη μετά θεραπεία	<b>0,200</b>	<b>0,006</b>	<b>0,269</b>	<b>&lt;0,001</b>
TG μετά θεραπεία	0,028	0,706	-0,015	0,837
HDL μετά θεραπεία	-0,061	0,415	-0,134	0,068
LDL μετά θεραπεία	<b>0,218</b>	<b>0,003</b>	<b>0,287</b>	<b>&lt;0,001</b>
Αpo A μετά θεραπεία	0,061	0,562	0,014	0,968

Στην ανάλυση επιβίωσης Kaplan-Meier μελετήθηκε ο χρόνος (σε έτη) για να συμβεί PTCA σε σχέση με τα επίπεδα Lp(α) ( $\leq 30$  και  $>30$ ). Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο χρόνο συμβάντος (PTCA μέχρι την δεύτερη εξέταση) μεταξύ των χαμηλών  $\leq 30$  και  $>30$  τιμών Lp(α) ( $\log\text{-rankp}=0.305$ ).

Όταν ως συμβάν οριστεί να συμβεί ένα τουλάχιστον γεγονός PTCA τότε παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά στους μέσους χρόνους συμβάντος μεταξύ των επιπέδων Lp(α) ( $\log\text{-rankp}=0.010$ )

**Πίνακας 8.** Χρόνοι επιβίωσης σε σχέση με τα επίπεδα Lp(α)

	N	Αριθμ. PTCA	Μέσος Χρόνος	95%L95%UL L		
<b>Lp(α) ≤ 30</b>	191	52	11,2	10,2	12,1	$\chi^2= 1,053$
<b>Lp(α) &gt; 30</b>	669	220	11,2	10,6	11,9	df= 1
<b>Overall</b>	860	272	11,4	10,8	11,9	p= 0,305
<b>Lp(α) ≤ 30</b>	191	64	11,0	10,1	12,0	$\chi^2= 6,850$
<b>Lp(α) &gt; 30</b>	669	360	10,2	9,7	10,8	df= 1
<b>Overall</b>	860	424	10,4	9,9	11,0	p= 0,010

**Διάγραμμα 4.** Καμπύλες συμβάντος PTCA με Kaplan –Meier ανάλυση (1 συμβάν πάνω) (1 τουλάχιστον συμβάν κάτω)**Επιπλέον στοιχεία:**

Η εκτίμηση της αορτής και της αορτικής βαλβίδας με χρήση υπερήχου καταγράφηκε σε σχέση με την 1<sup>η</sup> και την 2<sup>η</sup> μέτρηση 10 χρόνια μετά. Η κατανομή των αποτελεσμάτων σε τρεις κατηγορίες: φυσιολογικό, στένωση αορτής και άλλο καθώς και η μεταβολή τους παρουσιάζονται στον παρακάτω Πίνακα.

Σε 748 άτομα προσδιορίστηκαν υπερηχογραφικά οι διαστάσεις της αορτής και ανευρέθησαν φυσιολογικές, 644 (86,1%) παρέμειναν φυσιολογικές και στη 2<sup>η</sup> μέτρηση, ενώ βαλβιδική στένωση παρουσίασαν 32 άτομα (4,3%). Οι 24 ασθενείς με στένωση στην 1<sup>η</sup> μέτρηση παρέμειναν σταθεροί και στη δεύτερη μέτρηση. Με χρήση του ελέγχου Karra παρουσιάστηκε ότι υπάρχει συμφωνία ανάμεσα στις δύο μετρήσεις (kappa=0.575, p<0.001)



**Πίνακας 1B.** ECHO αορτής κατά την πρώτη και δεύτερη μέτρηση

		ECHO αορτής Δεύτερη μέτρηση						Σύνολο	
		Φυσιολογική		Στένωση		Άλλο		N	p*
		N	%	n	%	N	%		
ECHO αορτή πρώτη μέτρηση	Φυσιολογικό	644	86,1%	32	4,3%	72	9,6%	748	<0.001
	Στένωση	0	0,0%	24	100,0%	0	0,0%	24	
	Άλλο	12	13,6%	0	0,0%	76	86,4%	88	
Σύνολο		656	76,3%	56	6,5%	148	17,2%	860	

\* Τιμή Καρρα=0,575 p<0,001, McNemar-Bowker =18,714, df=2, p<0,001

Στον Πίνακα 2B μελετήθηκαν τα επίπεδα Lp(α) κατά την πρώτη και τη δεύτερη μέτρηση και ελέγχθηκαν τυχόν διαφορές που παρουσίασαν. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της Lp(α) της πρώτης (p=0,116) και της δεύτερης μέτρησης (p=0,117) σε σχέση με τα αποτελέσματα του υπερηχογραφήματος αορτής της πρώτης μέτρησης.

Αντίθετα στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν στις μετρήσεις Lp(α) της πρώτης μέτρησης (p=0,021) με την επιλογή «άλλο» να έχει την χαμηλότερη μέση τιμή 55,6±37,8. Ομοίως και η σύγκριση της Lp(α) στην δεύτερη μέτρηση όπου η επιλογή άλλο έχει τη μικρότερη μέση τιμή 51,4±33,8 (p=0,013).

**Πίνακας 2B.** Διαφορές στα επίπεδα Lp(α) 1<sup>ης</sup> και 2<sup>ης</sup> μέτρησης σε σύγκριση με το ECHO αορτής κατά την πρώτη και τη δεύτερη μέτρηση

		ECHO αορτής (πρώτη μέτρηση)		Μέση Τιμή	Τυπική απόκλιση	P
		N				
Lp(α) (1η μέτρηση)	Φυσιολογικό	748		73,3	45,2	0,116
	Στένωση	24		103,2	44,3	
	Άλλο	88		60,7	43,4	
Lp(α) (2η μέτρηση)	Φυσιολογικό	748		68,8	41,9	0,117
	Στένωση	24		95,2	41,3	
	Άλλο	88		56,5	38,6	
		ECHO αορτής (δεύτερη μέτρηση)		Μέση Τιμή	Τυπική απόκλιση	P
		N				
Lp(α) (1η μέτρηση)	Φυσιολογικό	656		75,3	46,4	0,021
	Στένωση	56		89,1	39,5	
	Άλλο	148		55,6	37,8	
Lp(α) (2η μέτρηση)	Φυσιολογικό	656		70,8	42,9	0,013
	Στένωση	56		83,6	36,7	
	Άλλο	148		51,4	33,8	

Από το σύνολο των ασθενών με φυσιολογικό υπερηχογράφημα στην πρώτη μέτρηση μελετήθηκαν οι μέσες τιμές των μετρήσεων Lp(a) με βάση τη μεταβολή στις τρεις καταστάσεις στο υπερηχογράφημα της 2<sup>ης</sup> μέτρησης (φυσιολογικό, στένωση, άλλο). Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή της Lp(a) στην δεύτερη μέτρηση σε σχέση με τις διαφοροποιήσεις στο υπερηχογράφημα της δεύτερης μέτρησης (p=0,040) με την επιλογή «άλλο» να έχει τη χαμηλότερη μέση τιμή Lp(a) 45,2±25,8.

**Πίνακας 3B.** Μεταβολές στην Lp(a) 1<sup>ης</sup> και 2<sup>ης</sup> μέτρησης ανάμεσα στις μεταβολές των φυσιολογικών ECHO 1<sup>ης</sup> μέτρησης.

		N	Μέση Τιμή	Τυπική απόκλιση	P
<b>Lp(a) (1η μέτρηση)</b>	<b>Φυσιολογικό</b>	644	75,7	46,5	0,061
	<b>Στένωση</b>	32	78,5	34,6	
	<b>Άλλο</b>	72	49,4	28,7	
<b>Lp(a) (2η μέτρηση)</b>	<b>Φυσιολογικό</b>	644	71,1	43,0	0,040
	<b>Στένωση</b>	32	74,9	32,8	
	<b>Άλλο</b>	72	45,2	25,8	

Όσον αφορά στην υπολιπιδαιμική αγωγή των ασθενών τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα

Αγωγή	Στατίνες	Φιμπράτες	Παράγωγα Νικοτινικού οξέος/ ω-3 λιπαρά οξέα	Καμία		
	756	11 (οι 7 σε συνδυασμό με στατίνες)	9 (σε συνδυασμό με στατίνες)	22		
Σκεύασμα	Atorvastatin	271	Bezafibrate	4	Olbetam	8
	Simvastatin	280	Fenofibrate	6	Maxera	1
	Pravastatin	133	Gemfibrozil	1		
	Fluvastatin	64				
	Rosuvastatin	8				

Τα επίπεδα Lp(a) στην πρώτη μέτρηση ανευρέθησαν υψηλότερα με τη χρήση στατινών (75,3±45,4) σε σχέση με όσους δεν ελάμβαναν στατίνες (54,1±40,3) με επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας p=0,027. Ομοίως τα επίπεδα της Lp(a) στην δεύτερη

μέτρηση ανευρέθησαν υψηλότερα στην ομάδα που ελάμβανε στατίνες ( $70,2 \pm 41,4$ ) σε σχέση με την ομάδα των ασθενών που δεν ελάμβανε ( $53,6 \pm 42,0$ ) ( $p=0,031$ ).

**Πίνακας 4B.** Διαφορές στην Lp(a) μεταξύ πρώτης και δεύτερης μέτρησης σε σχέση με τη χρήση ή όχι στατινών

		N	Μέση Τιμή	Τυπική απόκλιση	P
Lp(a) (πρώτη μέτρηση)	Χωρίς στατίνες	99	54,1	40,3	0,027
	Χρήση στατινών	761	75,3	45,4	
Lp(a) (δεύτερη μέτρηση)	Χωρίς στατίνες	99	53,6	42,0	0,031
	Χρήση στατινών	761	70,2	41,4	

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα τελευταία χρόνια επήλθε σημαντική βελτίωση των φαρμακολογικών παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και παρά το γεγονός ότι έχουμε στη διάθεσή μας δραστικά φάρμακα, η επίπτωση της στεφανιαίας νόσου δεν μειώθηκε όσο αναμενόταν. Ο 'υπολειπόμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος', όπως ονομάζεται, οφείλεται στην παρουσία γνωστών και άγνωστων παραγόντων, με κυριότερο εκπρόσωπο των γνωστών την Lp(α).

Υπάρχουν αρκετά στοιχεία που συνηγορούν ότι η Lp(α) αποτελεί δείκτη κινδύνου σε κλινικά υγιή άτομα και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην έναρξη και στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης. Υπάρχουν δεδομένα που καταδεικνύουν ότι η ενσωμάτωση της Lp(α) στην διαστρωμάτωση του κινδύνου ιδιαίτερα στην πρωτογενή πρόληψη μπορεί να είναι χρήσιμη. Κάθε άτομο πρέπει να έχει τουλάχιστον μία μέτρηση Lp(α), είτε ανήκει σε ομάδα αυξημένου κινδύνου είτε όχι. Το κόστος μέτρησης της Lp(α) δεν είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε σύγκριση με άλλες εξετάσεις ανίχνευσης καρδιαγγειακής νόσου και τα τελευταία χρόνια υπάρχουν νεότερα υπολιπιδαιμικά φάρμακα που φαίνεται ότι έχουν ευνοϊκή επίδραση στον έλεγχο των αυξημένων τιμών Lp(α). Σημαντικό ρόλο στην διαχείριση των ατόμων με αυξημένη Lp(α) διαδραματίζει το οικογενειακό ιστορικό. Η Lp(α) αποτελείται από ένα μόριο LDL-χοληστερόλης που είναι ενωμένο με ομοιοπολικό δεσμό με μια γλυκοπρωτεΐνη, την απολιποπρωτεΐνη α [apo(α)]. Ερωτηματικό παραμένει πόσο όμως τα αυξημένα επίπεδα της Lp(α), οδηγούν σε σημαντική αύξηση της ολικής χοληστερόλης. Ένας υπολογιστικός κανόνας ορίζει ότι η περιεκτικότητα της Lp(α) σε χοληστερόλη ορίζεται αν διαιρέσουμε την τιμή της Lp(α) με τον αριθμό 3. Έτσι αν ένα άτομο έχει τιμή Lp(α) 30mg/dl, η χοληστερόλη που περιέχεται είναι περίπου 10mg/dl, οπότε δεν είναι πολύ πιθανό να προκληθεί εκσεσημασμένη αθηρωμάτωση. Αν όμως η Lp(α) είναι 210 mg/dl, αυτό συνεπάγεται περιεκτικότητα σε χοληστερόλη 70mg/dl, αρα σημαντική εναπόθεση αυτής στις αρτηρίες και την αορτική βαλβίδα.

Στα άτομα με πρώιμη ΣΝ (άνδρες <45 ετών και γυναίκες <55 ετών), βρήκαμε υψηλότερες τιμές Lp(α) σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Αυτό είναι πολύ σημαντικό γιατί δείχνει πως η Lp(α) μπορεί να αξιοποιηθεί με μέτρηση σε πρωιμότερο στάδιο και να συνεισφέρει στην πρόληψη και αποφυγή δυσάρεστων συμβαμάτων που αυξάνουν τη νοσηρότητα και τη θνητότητα. Κλινικοί δείκτες όπως η ύπαρξη ξανθελασμάτων δεν

ανευρέθησαν σε στατιστικά σημαντικό ποσοστό ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη μας.

Κατά τον πρώτο και τον δεύτερο προσδιορισμό παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή των τιμών της Lp(α). Οι λόγοι της μείωσης αυτής πιθανώς περιλαμβάνουν την φαρμακευτική αγωγή, την βελτίωση των διατροφικών συνηθειών, την διακοπή του καπνίσματος, την απώλεια σωματικού βάρους, την βελτίωση των λοιπών λιπιδαιμικών παραμέτρων. Το φάρμακο που κυρίως μειώνει την Lp(α) σε αξιόλογο βαθμό είναι η νιασίνη, η οποία στην μελέτη μας χρησιμοποιήθηκε σε μικρό αριθμό ασθενών, πιθανότατα για δύο λόγους: ο πρώτος είναι η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών της νιασίνης που μειώνει τη συμμόρφωση και ο δεύτερος ότι παρά την βελτίωση των λιπιδαιμικών παραμέτρων, δεν παρατηρείται ανάλογη μείωση στην τελική έκβαση των ασθενών. Στο δείγμα των ασθενών της μελέτης μας χρησιμοποιήθηκε κυρίως η ατορβαστατίνη (271/756 ασθενείς), γεγονός που πιθανόν διαδραματίζει ρόλο στην μείωση της Lp(α), καθώς υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν την ευνοϊκή επίδραση της ατορβαστατίνης στην βελτίωση των επιπέδων της Lp(α). Σημειωτέον ότι κατά τη χρονική περίοδο της μελέτης δεν ήταν διαθέσιμη η ροσουβαστατίνη και η πιταβαστατίνη.

Ένα σημαντικό εύρημα της μελέτης μας είναι η παρατήρηση σχετικά με τις μετρήσεις της Lp(α) σε ασθενείς που εισήχθησαν για PTCA. Οι τιμές της Lp(α) στην πρώτη μέτρηση παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά σε όσους ασθενείς είχαν αντιμετωπισθεί με PTCA,  $83,4 \pm 45,1$  σε σχέση με όσους δεν είχαν,  $67,7 \pm 44,5$  ( $p=0,016$ ). Αντίστοιχη εικόνα παρουσιάστηκε στον προσδιορισμό της Lp(α) κατά την δεύτερη μέτρηση όπου οι μέσες τιμές ήταν  $76,7 \pm 41,8$  (PTCA) σε σχέση με όσους δεν είχαν ( $64,1 \pm 41,3$ ) ( $p=0,038$ ). Υπάρχει σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στις αυξημένες τιμές Lp(α) και στη στένωση των στεφανιαίων αρτηριών που απαιτεί παρέμβαση.

Το γεγονός ότι δεν παρουσιάστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μετρήσεις της Lp(α) κατά την πρώτη και την δεύτερη μέτρηση σε ασθενείς που υπέστησαν χειρουργική επαναγγείωση κατά το διάστημα της μελέτης, μας οδηγεί στη σκέψη πως η επίτευξη σημαντικής μείωσης των τιμών Lp(α) με τα νεότερα ισχυρά φάρμακα που είναι πλέον διαθέσιμα, θα οδηγεί πιθανόν και στην μείωση των χειρουργηθέντων από ΣΝ ασθενών.

Η ανίχνευση υψηλών συγκεντρώσεων Lp(α) σε ασθενείς με εγκατεστημένη ΣΝ θα μπορούσε να βοηθήσει στην ενεργοποίηση του screening των μελών της οικογένειας για τη βελτίωση των προληπτικών μέτρων για τους φορείς των γενετικών

παραλλαγών LpA. Οι συγκεντρώσεις της Lp(α) και οι γενετικές παραλλαγές της συσχετίζονται έντονα με την παρουσία και σοβαρότητα της ΣΝ, αλλά δεν προβλέπουν την θνητότητα από την καρδιαγγειακή νόσο. Καθώς η Lp(α) αυξάνει τον κίνδυνο για την εμφάνιση πρώτου επεισοδίου ΣΝ, τα δεδομένα μας υποδηλώνουν ότι η χρήση της Lp(α) ως δείκτη κινδύνου μπορεί να είναι χρήσιμη για την πρόβλεψη της εμφάνισης ΣΝ.

Η ομάδα Emerging Risk Factors Collaboration (5) αφού επεξεργάστηκε τα δεδομένα από πάρα πολλές μελέτες, κατέληξε πως οι γυναίκες έχουν κατά 12% υψηλότερα σε σχέση με τους άνδρες επίπεδα Lp(α), ενώ διαπιστώθηκε αύξηση 8-13% μετά την εμμηνόπαυση και μείωση των επιπέδων της με την χορήγηση ορμονικής υποκατάστασης. Στη δική μας μελέτη δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές Lp(α) μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Παρά το γεγονός ότι επήλθε σημαντική πρόοδος στις καπνιστικές συνήθειες των ασθενών μας κατά την διάρκεια της παρακολούθησης, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα ποσοστά διακοπής καπνίσματος που να σχετίζονται με τα επίπεδα Lp(α).

Η ομάδα Emerging Risk Factors Collaboration επεξεργάστηκε τα στοιχεία 125 μελετών τα οποία έδειξαν ότι τα άτομα με ΣΔ έχουν κατά 11% χαμηλότερα επίπεδα της Lp(α) από τους μη διαβητικούς. Ωστόσο, τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα. Στη μελέτη San Antonio Heart Study δεν βρέθηκε διαφορά μεταξύ διαβητικών και μη. Οι Mora και συνεργάτες σε μελέτη που συμπεριέλαβε 26.746 γυναίκες βρήκαν υψηλότερο ποσοστό ατόμων με ΣΔ στα άτομα με χαμηλότερα επίπεδα της Lp(α), συγκριτικά με τα άτομα με υψηλότερα επίπεδα.

Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου I τα επίπεδα της Lp(α) είναι αυξημένα ή δεν επηρεάζονται.

Η γλυκόζη νηστείας είχε αύξηση στη δεύτερη μέτρηση  $104,0 \pm 19,7$  σε σχέση με την πρώτη μέτρηση ( $98,4 \pm 15,9$ ) ( $p < 0,001$ ) όπως και οι αντίστοιχες τιμές της ουρίας  $43,0 \pm 24,0$  (2<sup>η</sup> μέτρηση),  $39,0 \pm 15,2$  (1<sup>η</sup> μέτρηση ( $p = 0,004$ ), αλλά και της κρεατινίνης.

Η σχέση των μελετών Σ.Δ. τύπου II και Lp(α) είναι αντικρουόμενη. Παρατηρούμε ότι στην 1<sup>η</sup> μέτρηση δεν υπάρχει αξιόλογη διαφορά ανάμεσα σε διαβητικούς και μη ενώ στη 2<sup>η</sup> οι μη διαβητικοί έχουν υψηλότερη τιμή Lp(α), εύρημα το οποίο συμφωνεί με αρκετές από τις υπάρχουσες επιστημονικές μελέτες. Επιπλέον, όσον αφορά το OEM οι τιμές μεταξύ αυτών που υπέστησαν και υπολοίπων δεν έχουν σημαντικές διαφορές. Πιθανώς η Lp(α) δεν αποτελεί σαφή προδιαθεσικό παράγοντα για τα οξεία στεφανιαία επεισόδια, αλλά περισσότερο για την εξέλιξη της ΣΝ και την προοδευτική

αθηρωμάτωση. Αυτό καθιστά πολύ σημαντική την αποσαφήνιση του ρόλου της Lp(α) στις διαδικασίες της αθηρωμάτωσης.

Όσον αφορά τη νεφρική λειτουργία η πλειοψηφία του πληθυσμού της μελέτης μας ήταν ηλικιωμένοι, με στοιχεία καρδιακής ανεπάρκειας, στεφανιαία νόσο, αρτηριακή υπέρταση, αθηρωμάτωση, ενώ συχνά συνυπήρχε και νεφρική δυσλειτουργία.

Η σχέση της Lp(α) και της στένωσης της αορτικής βαλβίδας είναι σαφής. Στην παρούσα μελέτη φαίνεται ότι στο ποσοστό των ασθενών που είχαν στένωση αορτής υπήρχε σημαντικά υψηλότερη τιμή της Lp(α), σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς στένωση αορτής ή με άλλες κατηγορίες παθήσεων της αορτής που συμπεριλήφθηκαν στην κατηγορία 'άλλο'.

Η ομοκυστεΐνη μειώθηκε στη δεύτερη μέτρηση ( $11,3 \pm 3,3$ ) σε σχέση με την πρώτη μέτρηση ( $13,7 \pm 5,6$ ) ( $p < 0,001$ ), κυρίως λόγω της θεραπείας αρκετών ασθενών με φολικό οξύ, όπως αντίστοιχη μείωση παρουσιάστηκε στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης μετά την θεραπεία,  $169,8 \pm 26,4$  (2<sup>η</sup> μέτρηση) και  $186,4 \pm 32,4$  (1<sup>η</sup> μέτρηση) ( $p < 0,001$ ). Η HDL μετά τη θεραπεία ήταν αυξημένη ( $46,4 \pm 11,4$  -2<sup>η</sup> μέτρηση έναντι  $43,5 \pm 10,8$  -1<sup>η</sup> μέτρηση) ενώ αντίστροφη εικόνα παρουσιάστηκε για την LDL ( $101,8 \pm 23,4$  -2<sup>η</sup> μέτρηση έναντι  $117,6 \pm 28,0$  -1<sup>η</sup> μέτρηση) ( $p < 0,001$ ).

Τέλος η Lp(α) εμφάνισε μια μικρή μείωση μεταξύ πρώτης και δεύτερης μέτρησης,  $68,3 \pm 41,8$  έναντι  $72,8 \pm 45,6$  ( $p < 0,001$ ). Η ευεργετική δράση των στατινών (κυρίως ατορβαστατίνης όσον αφορά την Lp(α), αλλά και των άλλων κατηγοριών υπολιπιδαιμικών φαρμάκων (νιασίνη, φιβράτες) είναι γνωστή από παλαιότερα και ως εκ τούτου τα αποτελέσματά μας είναι τα αναμενόμενα, καθώς σημαντικό ποσοστό των ασθενών της μελέτης ελάμβανε κάποιο είδος υπολιπιδαιμικού φαρμάκου, ενώ συχνά προστέθηκε θεραπεία ενδιάμεσα στους ασθενείς που μελετήσαμε.

Από την μελέτη μας προκύπτει πως τα επίπεδα της Lp(α) επηρεάζονται ασθενώς από τον BMI, με χαμηλότερες τιμές Lp(α) σε ασθενείς με αυξημένο BMI.

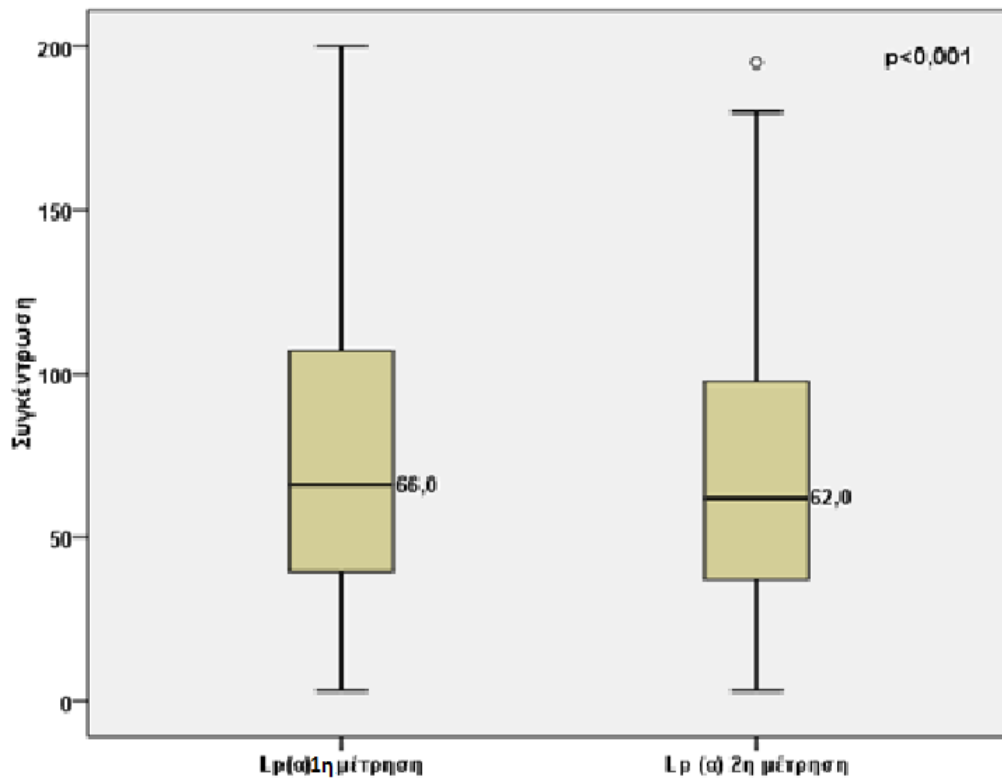
Στις περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες φαίνεται ότι οι αθηρωματικές βλάβες, είτε ως πρωταρχικές στενώσεις είτε ως επαναστενώσεις των στεφανιαίων αρτηριών, τόσο στα αυτόχθονα αγγεία όσο και στα μοσχεύματα, συσχετίζονται θετικά με τα επίπεδα της Lp(α).

Όσον αφορά τις διαφορές της Lp(α) σε σχέση με χρόνια υποκείμενα νοσήματα, παρατηρούμε πως είναι σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς που εμφανίζουν ξανθώματα, έχουν διαλείπουσα χωλότητα και αυξημένη αρτηριακή πίεση, όσον αφορά την πρώτη μέτρηση. Στη δεύτερη μέτρηση βλέπουμε αντίστοιχα χαμηλότερες απόλυτες

τιμές Lp(α). Ενδιαφέρον είναι πως όσοι θεραπεύονται για υπέρταση έχουν χαμηλότερη Lp(α) από τους μη υπερτασικούς. Σε αυτό πιθανώς διαδραματίζει ρόλο η συμμόρφωση στην αγωγή καθώς και υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις.

Οι στατίνες αναστέλλουν τη δράση του ενζύμου σύνθεσης της χοληστερόλης (HMG-CoA- αναγωγή) προκαλώντας έτσι αύξηση του αριθμού των υποδοχέων των LDL στις επιφάνειες των κυττάρων. Μ' αυτόν τον τρόπο δεσμεύονται μεγαλύτερα ποσά LDL με αποτέλεσμα να ελαττωθεί το ποσό αυτής στην κυκλοφορία. Έτσι λοιπόν βάσει της υπόθεσης καταβολισμού της Lp(α) μέσω των υποδοχέων των LDL θα περιμέναμε οι στατίνες να επηρεάζουν μειώνοντας έστω και λίγο τις συγκεντρώσεις Lp(α).

Όσον αφορά την χρήση των στατινών, τα επίπεδα της Lp(α) τόσο της 1<sup>ης</sup> όσο και της 2<sup>ης</sup> μέτρησης είναι υψηλότερα με τη χρήση στατινών σε σχέση με αυτούς που δεν ελάμβαναν στατίνες.



**Διάγραμμα 1.** Μεταβολή των τιμών Lp(α) μεταξύ 1<sup>ης</sup> και 2<sup>ης</sup> μέτρησης)

Όσον αφορά τις επεμβάσεις επαναγγείωσης δεν παρουσιάστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μετρήσεις της Lp(α) της 1<sup>ης</sup> και της 2<sup>ης</sup> μέτρησης σε ασθενείς



που χειρουργήθηκαν κατά το διάστημα της μελέτης (χρονική διάρκεια 1<sup>ης</sup> έως 2<sup>ης</sup> μέτρησης) ( $p=0.143$  και  $p=0.506$  αντίστοιχα).

Υπάρχει πληθώρα μελετών που τα αποτελέσματά τους επιβεβαιώνουν τη θετική συσχέτιση των επιπέδων της Lp(α) και των ΑΕΕ. Ωστόσο, υπάρχουν και άλλες τόσες με αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Στη δική μας μελέτη δεν φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα άτομα που είχαν αυξημένα επίπεδα Lp(α) και σε αυτά που είχαν φυσιολογικές τιμές και εμφάνισαν ΑΕΕ. Πιθανότερη εξήγηση για το εύρημα της μελέτης μας ήταν ο περιορισμένος αριθμός ασθενών με ΑΕΕ.

Μια άλλη σημαντική παρατήρηση είναι ότι όταν η LDL χοληστερόλη μειώνεται μετρίως, τα επίπεδα της Lp(α) κατά τη θεραπεία σχετίζονται σημαντικά με την εμφάνιση ή την παρουσία ΣΝ, αλλά όταν η LDL χοληστερόλη μειώνεται σημαντικά, ακόμη και οι σημαντικά αυξημένες τιμές της Lp(α) δεν σχετίζονται με υποτροπές της ΣΝ ή άλλων καρδιαγγειακών επεισοδίων. Μελέτες όπως η παρούσα έδειξαν ότι υπάρχει διαβαθμισμένη σχέση μεταξύ των επιπέδων Lp(α) και του κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο που είναι κάπως λιγότερο έντονη σε σύγκριση με τον κίνδυνο από αυξημένη LDL. Εν μέρει επειδή τόσο η Lp(α) όσο και η LDL χοληστερόλη περιέχουν το αθηρογόνο τμήμα apoB100, υπάρχει ένα πολλαπλασιαστικό αποτέλεσμα, έτσι ώστε ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου αυξάνεται συνεργικά όταν αυξηθούν και οι δύο λιποπρωτεΐνες. Αντίθετα, η αυξημένη Lp(α) γίνεται λιγότερο βλαπτική όταν συνοδεύεται από χαμηλότερα επίπεδα LDL χοληστερόλης ( $<70$  mg / dL). Η αντιμετώπιση της αυξημένης LDL χοληστερόλης (ή apoB) θα πρέπει να είναι πρωταρχικός στόχος στη θεραπεία τροποποίησης λιπιδίων σε στεφανιαίους ασθενείς ακόμα και πριν από τη θεραπεία της αυξημένης Lp(α).

Τελικά θεωρούμε ότι η μελέτη αυτή είναι ενδιαφέρουσα διότι περιλαμβάνει αρκετά μεγάλο δείγμα πληθυσμού ενηλίκων όλων των ηλικιών με ποικίλο τόπο καταγωγής. Συμπίπτει δε με την αναζωπύρωση του ενδιαφέροντος για την Lp(α). Τα αποτελέσματά της ευρίσκονται σε ομοφωνία με παρόμοιες μελέτες που υποστηρίζουν την χρήση και την αξιολόγηση των τιμών της στον καρδιαγγειακό κίνδυνο και τις προσπάθειες αξιοποίησης της γνώσης των ιδιοτήτων της στην πορεία και την εξέλιξη της καρδιαγγειακής νόσου.

Ένας περιορισμός της μελέτης μας ήταν ότι συμπεριλήφθηκαν κυρίως άτομα Ελληνικής καταγωγής, χωρίς να συμμετέχουν ισοσταθμισμένα και άλλης φυλετικής καταγωγής ασθενείς.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το κλινικό ενδιαφέρον και η έρευνα για την Lp(a) αναζωπυρώθηκε τελευταία, καθώς η διαπίστωση για την αθηρογόνο και θρομβογόνο δραστηριότητα της Lp(a) στην διεθνή βιβλιογραφία αυξάνεται συνεχώς.

Τα τελευταία χρόνια επήλθε σημαντική βελτίωση των φαρμακολογικών παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και παρά το γεγονός ότι έχουμε στη διάθεσή μας δραστικά φάρμακα, η επίπτωση της στεφανιαίας νόσου δεν μειώθηκε όσο αναμενόταν.

Ο «υπολειπόμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος», όπως ονομάζεται, οφείλεται στην παρουσία γνωστών και άγνωστων παραγόντων, με κυριότερο εκπρόσωπο των γνωστών την Lp(a).

Η Lp(a) είναι προγνωστικός παράγοντας επαναστένωσης μετά από επεμβάσεις επαναγγείωσης στεφανιαίας αρτηρίας (αγγειοπλαστική με stent, χειρουργική επέμβαση στεφανιαίας παράκαμψης). Ένας μηχανισμός φαίνεται να είναι μια προτιμώμενη συσσώρευση Lp(a) σε σύγκριση με την LDL στα τραυματισμένα σημεία.

Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες του 2016, η μέτρηση της Lp(a) θα πρέπει να πραγματοποιείται σε επιλεγμένες περιπτώσεις ασθενών υψηλού κινδύνου, με οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, καθώς και για επανεκτίμηση του κινδύνου σε περιπτώσεις ήδη ταξινομημένες ως ενδιάμεσου κινδύνου.

Ο έλεγχος πρέπει να πραγματοποιείται σε άνδρες άνω των 40 ετών και μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, σε ασθενείς με αθηροσκληρωτική νόσο ανεξάρτητα από την ηλικία ή με κλινικά ευρήματα ενδεικτικά δυσλιπιδαιμίας, καθώς επίσης και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ανεξάρτητα από την ηλικία, σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και σε συγγενείς ατόμων με κληρονομικές μορφές δυσλιπιδαιμίας. Επίσης έλεγχος πρέπει να διενεργείται σε παιδιά με κληρονομικό ιστορικό υπερλιπιδαιμίας ή καρδιαγγειακής νόσου ή άλλους παράγοντες κινδύνου.

Στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνεται πλέον η μέτρηση της Lp(a) σε όλους τους ενήλικες τουλάχιστον μία φορά κατά τη διάρκεια της ζωής. Αυτή η απλή σύσταση για καθολικό προσυμπτωματικό έλεγχο είναι πιο πιθανό να ακολουθηθεί παρά πιο περίπλοκοι κανόνες για το πότε, γιατί και σε ποιον πρέπει να μετρηθεί η Lp(a).

Η εξέταση των επιπέδων της Lp(a) μπορεί να είναι ιδιαίτερα επωφελής σε δύο πληθυσμούς: 1) ασθενείς με υποτροπιάζοντα καρδιαγγειακά επεισόδια παρά την

επιθετική θεραπεία μείωσης των λιπιδίων και 2) ασθενείς με χαμηλότερη από την αναμενόμενη σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες μείωση της LDL.

Η πιο ολοκληρωμένη γνώση για την Lp(α) θα έχει πιστεύουμε θετική επίδραση στην επιλογή κατάλληλων ασθενών για αγγειοπλαστική, στη βελτίωση της κατανόησης των μηχανισμών της κλινικής υποτροπής που προκαλείται από επαναστένωση ή ανάγκη για επόμενη επέμβαση επαναγγείωσης και πιθανόν στον περιορισμό της εξέλιξης της αγγειακής νόσου μέσω σημαντικής μείωσης των υψηλών συγκεντρώσεων Lp(α).

Ως προς τις θεραπευτικές παρεμβάσεις πρέπει να τηρούνται οι βασικές αρχές υγιεινοδιαιτητικής αγωγής, διακοπή καπνίσματος, υπολιπιδαιμική διαίτα, απώλεια βάρους (μείωση κατά 10% μέσα σε 6 μήνες) και σωματική άσκηση.

Το κλινικό όφελος από τη μείωση της Lp(α) πιθανώς να είναι ανάλογο της μείωσης. Κυρίως θα ωφεληθούν ασθενείς με επίπεδα Lp(α) >180 mg/dl. Στους ασθενείς αυτούς ο στόχος για την LDL είναι <70mg/dl, αφού η κατάσταση αυτή είναι ισοδύναμη με FH. Τα ευρήματα της μελέτης μας υποδηλώνουν ότι η μείωση των επιπέδων της Lp(α) ελαττώνει πιθανώς τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και την καρδιαγγειακή θνητότητα. (258-263).

Όμως, δεν υπάρχουν αποτελεσματικές και στοχευμένες για την Lp(α) θεραπευτικές προσεγγίσεις και αυτό το γεγονός πιθανόν αποτρέπει την υιοθέτηση σαφών κατευθυντήριων οδηγιών για τη διάγνωση και την θεραπεία. Υπάρχουν στην βιβλιογραφία τελευταία, ενθαρρυντικά ευρήματα ότι τα φάρμακα της κατηγορίας PCSK9 είναι αποτελεσματικά στην μείωση των υψηλών τιμών της Lp(α) και επιπλέον είναι καλά ανεκτά σε σχέση με τη νιασίνη. Η εφαρμογή της αφαίρεσης της LDL θα πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη για ασθενείς με επιθετική και εξελισσόμενη στεφανιαία νόσο και επίπεδα Lp(α) > 60mg /dl στους οποίους η LDL χοληστερόλη παραμένει >70 mg/dl παρά την βέλτιστη δυνατή φαρμακευτική θεραπεία.

Η τρέχουσα μελέτη ανέφερε ότι οι ασθενείς με υψηλές τιμές Lp(α) είναι πιο επιρρεπείς στην εμφάνιση νέου εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η τιμή Lp(α) > των 30 mg/dl συνδέθηκε σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο με πιο πρόωμη ανάγκη για PTCA, ειδικά στην πιο ευάλωτη ομάδα ασθενών με περισσότερες από μία (υποτροπιάζουσες) επαναγγείώσεις. Υπάρχει σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στις αυξημένες τιμές Lp(α) και στην στένωση των στεφανιαίων αρτηριών που απαιτεί παρέμβαση και όπως φαίνεται είναι το επίπεδο της λιποπρωτεΐνης (α) του πλάσματος ένας αξιόπιστος

δείκτης που προβλέπει την ανάγκη για επόμενη επέμβαση επαναγγείωσης μετά από αγγειοπλαστική.

Δεδομένων των ευρέων στοιχείων υπέρ της λιποπρωτεΐνης (α) ως δείκτη κινδύνου σε κλινικά υγιή άτομα και του κεντρικού αιτιώδους ρόλου των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν ApoB στην έναρξη και εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης, τα δεδομένα μας υποδεικνύουν ότι η ενσωμάτωση της λιποπρωτεΐνης (α) σε διαστρωμάτωση κινδύνου τόσο στην πρωτογενή όσο και στη δευτερογενή πρόληψη μπορεί να είναι εξαιρετικά χρήσιμη.

Η στοχευμένη θεραπεία για την Lp(α) είναι προ των πυλών όπως ήταν και για την LDL πριν από μερικές δεκαετίες που οδήγησε σε μια νέα εποχή στην καρδιαγγειακή πρόληψη. Η μείωση της Lp(α) που φαίνεται να επιτυγχάνεται με τους νέους παράγοντες RNA (antisense oligonucleotides, siRNA), μπορεί ίσως να υπερβαίνει και το 90%. Περιμένουμε με ανυπομονησία να δούμε αν η μείωση της Lp(α) θα έχει παρόμοιο αντίκτυπο. Μέχρι τότε, πρέπει να διαχειριζόμαστε τους ασθενείς μας με υψηλή Lp(α) όσο καλύτερα μπορούμε, και αυτό ξεκινά με την αναγνώρισή τους πρώτα. Τα αποτελέσματά της μελέτης μας υπογραμμίζουν την ανάγκη για τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές σχετικά με την συμμετοχή της Lp(α) στην παθογένεια της καρδιαγγειακής νόσου και της θνητότητας, αλλά και της εντατικής θεραπείας των ασθενών με αυξημένα επίπεδα και σοβαρή καρδιαγγειακή νόσο με φάρμακα αποτελεσματικά και ασφαλή, χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

**Πριν θεραπεύσεις κάποιον, ρώτησέ τον εάν είναι πρόθυμος να αφήσει όλα εκείνα που τον κάνουν να αρρωσταίνει.**

**Ιπποκράτης**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η λιποπρωτεΐνη (α) [Lp(α)] είναι χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη που περιέχει χοληστερόλη. Τα αυξημένα επίπεδα Lp(α) έχουν συσχετιστεί με αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και ασβεστοποιό αορτική στένωση. Θεωρείται επίσης ισχυρός δείκτης υποτροπής καρδιαγγειακών επεισοδίων. Οι εξελίξεις στην κλινική και γενετική έρευνα υποστηρίζουν τον κρίσιμο ρόλο της Lp(α) στην παθογένεια των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

**Στόχοι:** Ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να εξετάσει τη σχέση μεταξύ των επιπέδων Lp(α) και της νοσηρότητας σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Διερευνήθηκε επίσης ο ρόλος της Lp(α) ως παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακές εκβάσεις.

**Υλικό και μέθοδοι:** Πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη κοορτής. Η ομάδα περιλαμβάνει ασθενείς με στεφανιαία νόσο και συγγενείς ασθενών με στεφανιαία νόσο, οι οποίοι παρακολουθήθηκαν ως εξωτερικοί ασθενείς σε ειδικό ιατρείο λιπιδίων του Ωνασειού Καρδιοχειρουργικού Κέντρου. Η Lp(α) προσδιορίστηκε σε ολόκληρο τον πληθυσμό της μελέτης.

**Αποτελέσματα:** Το δείγμα της μελέτης αποτελούνταν από 860 ασθενείς. Η περίοδος παρακολούθησης κυμαινόταν μεταξύ 8-12 ετών στο 93% του πληθυσμού που εξετάστηκε. Ο κύριος λόγος για παραπομπή στο ιατρείο ήταν η στεφανιαία νόσος, το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου και τα αυξημένα επίπεδα λιπιδίων. Συνολικά, η Lp(α) μειώθηκε σημαντικά με την πάροδο του χρόνου ( $p < 0,001$ ). Επιπλέον, τόσο οι πρώτες όσο και οι δεύτερες μετρήσεις Lp(α) συσχετίστηκαν αντιστρόφως με τον Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) ( $p = 0,022$  και  $p = 0,04$ , αντίστοιχα). Η βασική μέτρηση της Lp(α) ήταν σημαντικά υψηλότερη στην υποομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε διαδερμική αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αγγείων (PTCA), ενώ παρόμοια τάση παρατηρήθηκε στην δεύτερη μέτρηση Lp(α). Περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι η Lp(α) μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης ανίχνευσης των ασθενών που χρειάζονται PTCA.

**Συζήτηση:** Η νοσηρότητα αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου σε μια μεγάλη ομάδα ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο. Η Lp(α) σχετίζεται με το προφίλ λιπιδίων, τον ΔΜΣ και άλλους βιοχημικούς δείκτες. Η Lp(α) είναι ένας δείκτης που δυναμικά μπορεί να προδικάσει την ανάγκη για διενέργεια PTCA.

**ABSTRACT**

**Background:** Lipoprotein (a) {Lp(a)} is a low-density, cholesterol-containing lipoprotein. Increased Lp(a) levels have been associated with atherosclerotic cardiovascular disease, ischemic stroke and calcific aortic stenosis. It has been considered as a predictor of recurrent cardiovascular events. Recent advances in clinical and genetic research support the crucial role of Lp(a) in the pathogenesis of cardiovascular disease (CVD).

**Objectives:**The aim of this study was to examine the association between Lp(a) levels and morbidities in patients with coronary artery disease (CAD). We also investigated the role of Lp(a) as a risk factor for cardiovascular adverse outcomes.

**Material and Methods:** This is a retrospective cohort study. The cohort included patients with CAD or CAD patients' relatives, who were followed in an outpatient clinic at the Onassis Cardiac Surgery Center. Lp (a) was longitudinally measured in the whole study's population.

**Results:** The study included 860 patients with CAD. The follow-up period ranged between 8-12 years in the 93% of the examined population. The main reason for referral to the clinic was CAD, family history of CAD and increased lipid levels. Overall, Lp(a) was significantly reduced over time ( $p < 0.001$ ). Additionally, both the first and second Lp(a) measurements were inversely related to BMI ( $p = 0.022$  and  $p = 0.04$ , respectively). The first baseline measurement of Lp (a) was significantly higher in the subgroup of patients that underwent PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty), whereas a similar trend was observed for the second Lp(a) measurement. Survival analysis revealed that Lp (a) could identify the patients in need of PTCA.

**Discussion:** Morbidity increase over time in a large cohort of CAD patients. Lp (a) is related with lipid profile, BMI and other biochemical indices. Lp(a) is a promising prognostic marker for the need for PTCA.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Utermann G. Lipoprotein (a). In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors, *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 2001 ed. McGraw-Hill. Medical Publishing Division 2006; 2753-87.
2. Utermann G. Genetic architecture and evolution of the lipoprotein (a) trait. *Curr. Opin. Lipidol.* 1999;10:133-141.
3. Hobbs HH, White AL. Lipoprotein (a): Intrigues and insights. *Curr. Opin. Lipidol.* 1999;10: 225-236.
4. Tsimikas S et al. Lipoprotein (a) as a potential causal genetic risk factor of cardiovascular disease: a rationale for increased efforts to understand its pathophysiology and develop targeted therapies. *J Am Coll Cardiol* 2012, 60:716–721
5. Schmitz G et al. Lipoprotein (a) hyperlipidemia as cardiovascular risk factor: pathophysiological aspects. *Clin Res Cardiol Suppl* 2015, 10:21–25.
6. Man LC et al. Targeting lipoprotein (a): an evolving therapeutic landscape. *Curr Atheroscler Rep* 2015, 17:502.
7. Kraft HG, Kochl S, Menzel HJ, Sandholzer C, Utermann G. The apolipoprotein (a) gene: a transcribed hypervariable locus controlling plasma lipoprotein (a) concentration. *Hum Genet* 1992; 90: 220-30.
8. Lackner C, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular definition of the extreme size polymorphism in apolipoprotein (a). *Hum Mol Genet* 1993; 2: 933-40.
9. Blumberg BS, Bernanke D, Allison AC. A human lipoprotein polymorphism. *J Clin. Invest.* 1962;41:1936-44.
10. Berg K. A New serum type system in man-The LP system. *Acta Pathol.* 1963;59:369-382.
11. Kronenberg F, Trenkwalder E, Lingenhel A, et al. Renovascular arteriovenous differences in Lp [a] plasma concentrations suggest removal of Lp [a] from the renal circulation. *J Lipid Res* 1997; 38: 1755-63.
12. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, et al. cDNA sequence of human apolipoprotein (a) is homologous to plasminogen. *Nature.* 1987;330:132-137.
13. Liu CY, Broadhurst R, Marcovina SM, McCormick SP. Mutation of lysine residues in apolipoprotein B-100 causes defective lipoprotein [a] formation. *J Lipid Res* 2004; 45: 63-70.



14. Becker L, McLeod RS, Marcovina SM, Yao Z, Koschinsky ML. Identification of a critical lysine residue in apolipoprotein B-100 that mediates noncovalent interaction with apolipoprotein (a). *J Biol Chem* 2001; 276: 36155-62.
15. Ramasamy I. Update on the molecular biology of dyslipidemias. *Clin. Chim. Acta.* 2015; S0009-8981(15):30036-X.
16. Hancock MA, Boffa MB, Marcovina SM, Nesheim ME, Koschinsky ML. Inhibition of plasminogen activation by lipoprotein (a): critical domains in apolipoprotein (A) and mechanism of inhibition on fibrin and degraded fibrin surfaces. *J Biol Chem* 2003; 278: 23260-9.
17. Ichikawa T, Unoki H, Sun H, et al. Lipoprotein (a) promotes smooth muscle cell proliferation and dedifferentiation in atherosclerotic lesions of human apo (a) transgenic rabbits. *Am J Pathol* 2002; 160: 227-36.
18. Maranhão RC, Carvalho PO, Strunz CC, Pileggi F. Lipoprotein (a): structure, pathophysiology and clinical implications. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103:76-84.
19. Yamada S, Morishita R, Nakamura S, et al. Development of antibody against epitope of lipoprotein (a) modified by oxidation: evaluation of new enzyme-linked immunosorbent assay for oxidized lipoprotein (a). *Circulation* 2000; 102: 1639-44. 36.
20. Klezovitch O, Edelstein C, Scanu AM. Stimulation of interleukin-8 production in human THP-1 macrophages by apolipoprotein (a): evidence for a critical involvement of elements in its C-terminal domain. *J Biol Chem* 2001; 276: 46864-9.
21. Argraves KM, Kozarsky KF, Fallon JT, Harpel PC, Strickland DK. The atherogenic lipoprotein Lp (a) is internalized and degraded in a process mediated by the VLDL receptor. *J Clin Invest* 1997; 100: 2170-81.
22. Enas EA, Senthilkumar A, Chacko V, Puthumana N. Dyslipidemia among Indo-Asians: strategies for identification and management. *Brit J Diabetes Vasc. Dis.* 2005;5:81-90.
23. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein (a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation.* 2001;104:1108-1113.
24. Erqou S, Kaptoge S, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Lipoprotein (a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA.* 2009;302:412-23.

25. Bermúdez V, Arráiz N, Aparicio D, et al. Lipoprotein (a): from molecules to therapeutics. *Am. J Ther.* 2010;17:263-7.
26. Marcovina SM, Kennedy H, Bittolo Bon G, et al. Fish intake, independent of apo(a) size, accounts for lower plasma lipoprotein (a) levels in Bantu fishermen of Tanzania: The Lugalawa Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999;19:1250-6.
27. Li D, Ball M, Bartlett M, Sinclair A. Lipoprotein (a), essential fatty acid status and lipoprotein lipids in female Australian vegetarians. *Clin. Sci. (Lond).* 1999;97:175-81.
28. Widhalm K, Genser D. Elevated levels of lipoprotein (a) in children with familial hypercholesterolemia. *Wien KlinWochenschr.* 1994;106:197-200.
29. Carmena R, Lussier-Cacan S, Roy M, et al. Lp(a) levels and atherosclerotic vascular disease in a sample of patients with familial hypercholesterolemia sharing the same gene defect. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996;16:129-36.
30. Cicero AF, Panourgia MP, Linarello S, et al. Serum lipoprotein (a) levels in a large sample of subjects affected by familial combined hyperlipoproteinaemia and in general population. *J Cardiovasc. Risk.* 2003;10:149-51.
31. Kostner KM, Banyai S, Banyai M, et al. Urinary apolipoprotein (a) excretion in patients with proteinuria. *Ann. Med.* 1998;30:497-502.
32. Γαυρίλη Σταυρούλα, επίπεδα λιποπρωτεΐνης (α) σε παιδιά πριν και μετά τη λήψη αντιβιοτικών φαρμάκων, ΔΠΘ, 2007: σελ.70.
33. A Becerra I, D Bellido, A Luengo, G Piédrola, D A De Luis  
Lipoprotein (a) and other lipoproteins in hypothyroid patients before and after thyroid replacement therapy. *Clin Nutr.* 1999 Oct;18(5):319-22.
34. Anne Langsted, Pia R. Kamstrup, and Børge G. Nordestgaard. High Lipoprotein (a) and Low Risk of Major Bleeding in Brain and Airways in the General Population: a Mendelian Randomization Study. *Clinical Chemistry* 63:111714–1723 (2017).
35. Kostner GM, Avogaro P, Cazzolato G, et al. Lipoprotein Lp(a) and the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 1981;38:51-61.
36. Paraskevas KI, Hamilton G, Cross JM, Mikhailidis DP. Atherosclerotic renal artery stenosis: association with emerging vascular risk factors. *Nephron Clin. Pract.* 2008;108:c56-66.
- 36<sup>a</sup>. Pedrum Mohammadi-Shemirani, Michael Chong, Sukrit Narula, Nicolas Perrot, David Conen, Jason D. Roberts, Sébastien Thériault, Yohan Bossé, Matthew B. Lanktree, Marie Pigeyre, and Guillaume Paré. Elevated Lipoprotein (a) and Risk of Atrial Fibrillation: An Observational and Mendelian Randomization Study

J Am Coll Cardiol. 2022 Apr, 79 (16) 1579–1590.

37. Haffner SM, Morales PA, Stern MP, Gruber MK. Lp(a) concentrations in NIDDM. *Diabetes*. 1992; 41: 1267-72.

38. Mora S, Kamstrup PR, Rifai N, et al. Lipoprotein (a) and risk of type 2 diabetes. *Clin Chem*. 2010;56: 1252-60.

39. Ellie Paige, Katya L. Masconi, Sotirios Tsimikas, Florian Kronenberg, Peter Santer, Siegfried Weger, Johann Willeit, Stefan Kiechl and Peter Willeit. Lipoprotein (a) and incident type 2 diabetes: results from the prospective Bruneck study and a meta-analysis of published literature. *Cardiovasc Diabetol* (2017) 16:38 DOI 10.1186/s12933-017-0520-z.

40. Michel P. Hermans<sup>1</sup>, Sylvie A. Ahn and Michel F. Rousseau. The mixed benefit of low lipoprotein (a) in type 2 diabetes. *Lipids in Health and Disease* (2017) 16:171 DOI 10.1186/s12944-017-0564-9.

41. Bruckert E, Davidoff P, Grimaldi A, et al. Increased serum levels of lipoprotein (a) in diabetes mellitus and their reduction with glycemic control. *JAMA*. 1990; 263:35-6.

42. Heller FR, Jamart J, Honore P, et al. Serum lipoprotein (a) in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1993;16:819-23.

43. Guan W, Cao J, Steffen BT, et al. Race is a key variable in assigning lipoprotein (a) cutoff values for coronary heart disease risk assessment: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2015;35:996-1001.

44. Nestel PJ, Barnes EH, Tonkin et al. Plasma lipoprotein (a) concentration predicts future coronary and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2013;33:2902-8.

45. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein (a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am. Coll. Cardiol*. 2013;61:1146-1156.

46. Kwon SW, Lee BK, Hong BK, et al. Prognostic significance of elevated lipoprotein (a) in coronary artery revascularization patients. *Int. J Cardiol*. 2013;167:1990-1994.

47. Virani SS, Brautbar A, Davis BC, et al. Associations between lipoprotein (a) levels and cardiovascular outcomes in black and white subjects: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2012;125:241-249.

48. Gurdasani D, Sjouke B, Tsimikas S, et al. Lipoprotein (a) and risk of coronary, cerebrovascular, and peripheral artery disease: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012;32:3058-65.
49. Erqou S, Thompson A, Di Angelantonio E, et al. Apolipoprotein (a) isoforms and the risk of vascular disease: systematic review of 40 studies involving 58,000 participants. *J Am. Coll. Cardiol.* 2010;55:2160-2167.
50. Boden-Albala B, Kargman DE, Lin IF, Paik MC, Sacco RL, Berglund L. Increased stroke risk and lipoprotein (a) in a multiethnic community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Cerebrovasc Dis.* 2010;30:237-43.
51. Gómez M, Valle V, Arós F, et al. Oxidized LDL, lipoprotein (a) and other emergent risk factors in acute myocardial infarction (FORTIAM study). *Rev. Esp. Cardiol.* 2009;62:373-82.
52. Knoflach M, Kiechl S, Penz D, et al. Cardiovascular risk factors and atherosclerosis in young women: atherosclerosis risk factors in female youngsters (ARFY study). *Stroke.* 2009;40:1063-1069.
53. Takagi H, Manabe H, Kawai N, Goto SN, Umemoto T. Circulating lipoprotein (a) concentrations and abdominal aortic aneurysm presence. *Interact Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2009;9:467-470.
54. Smolders B, Lemmens R, Thijs V. Lipoprotein (a) and stroke: a meta-analysis of observational studies. *Stroke.* 2007;38:1959-66.
55. Ohira T, Schreiner PJ, Morrisett JD, et al. Lipoprotein (a) and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke.* 2006;37:1407-12.
56. Frohlich J, Dobiášová M, Adler L, Francis M. Gender differences in plasma levels of lipoprotein (a) in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Physiol. Res.* 2004;53:481-486.
57. Sposito AC, Mansur AP, Maranhão RC, et al. Triglyceride and lipoprotein (a) are markers of coronary artery disease severity among postmenopausal women. *Maturitas.* 2001;39:203-208.
58. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein (a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation.* 2000;102:1082-1085.
59. Cantin B, Gagnon F, Moorjani S, et al. Is lipoprotein (a) an independent risk factor for ischemic heart disease in men? The Quebec Cardiovascular Study. *J Am. Coll. Cardiol.* 1998;31:519-525.

60. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA*. 1992;268:877-881.
61. Maranhão R, Arie S, Vinagre CG, et al. Lipoprotein (a) plasma levels in normal subjects and patients with coronary disease confirmed by coronary cineangiography. *Arq. Bras. Cardiol*. 1991;56:121-125.
62. Rhoads GG, Dahlen G, Berg K, et al. Lp (a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. *JAMA*. 1986; 256:2540-4.
63. Murai A, Miyahara T, Fujimoto N, Matsuda M, Kameyama M. Lp(a) lipoprotein as a risk factor for coronary heart disease and cerebral infarction. *Atherosclerosis*. 1986;59:199-204.
64. Kostner GM, Bihari-Varga M. Is the atherogenicity of Lp(a) caused by its reactivity with proteoglycans? *Eur. Heart J*. 1990;11 Suppl E:184-9.
65. Genest JJ, McNamara JR, et al. Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A-1 and B lipoprotein (a) abnormalities in men with premature coronary artery disease. *J. Am Coll Cardiol* 1992 Mar 15; 19(4): 792-802.
66. Shlipak MG, Simon JA, Vittinghoff E, et al. Estrogen and progestin, lipoprotein (a) and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause. *JAMA*. 2000;283:1845-1852.
67. von Eckardstein A, Schulte H, Cullen P, Assmann G. Lipoprotein (a) further increases the risk of coronary events in men with high global cardiovascular risk. *J Am. Coll. Cardiol*. 2001;37:434-439.
68. Allan Gaw, Heather M Murray, E Ann Brown, PROSPER Study Group. Plasma lipoprotein (a) [Lp(a)] concentrations and cardiovascular events in the elderly: evidence from the prospective study of pravastatin in the elderly at risk (PROSPER). *Atherosclerosis*. 2005 Jun;180(2):381-8.
69. Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein (a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation*. 2008;117:176-84
70. Nicholls SJ, Tang WH, Scoffone H, et al. Lipoprotein (a) levels and long-term cardiovascular risk in the contemporary era of statin therapy. *J Lipid Res*. 2010;51:3055-61.
71. Jun Idaa, KazuhikoKotanib, Toru Miyoshia, et al. High Baseline Lipoprotein (a) Level as a Risk Factor for Coronary Artery Calcification Progression: Sub-analysis of

- a Prospective Multicenter Trial . *Acta Med. Okayama*, 2018Vol. 72, No. 3, pp. 223-230.
72. Khera AV, Everett BM, Caulfield MP et al. Lipoprotein (a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *Circulation*. 2014;129:635-642.
73. Relations between lipoprotein (a) concentrations, LPA genetic variants, and the risk of mortality in patients with established coronary heart disease:  $\alpha$  molecular and genetic association study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 July; 5(7): 534–543. doi:10.1016/S2213-8587(17)30096-7.
74. Sha Li, Yuan-Lin Guo, Xi Zhao, et al. Novel and traditional lipid-related biomarkers and their combinations in predicting coronary severity *SCIENTIFIC Reports* | 7: 360 |DOI:10.1038/s41598-017-00499-952.
75. Rutger Verbeek, S. Matthijs Boekholdt, Robert M. Stoekenbroek, et al. Population and assay thresholds for the predictive value of lipoprotein (a) for coronary artery disease: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J. LipidRes*. 2016.57: 697–705.
76. Tamura A, Watanabe T, Mikuriya Y, Nasu M. Serum lipoprotein (a) concentrations are related to coronary disease progression without new myocardial infarction. *Br. Heart J*. 1995;74:365-9.
77. Terres W, Tatsis E, Pfalzer B, et al. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with elevated lipoprotein (a). *Circulation*. 1995;91:948-50.
78. Craig WY, Neveux LM, Palomaki GE, et al. Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic heart disease: metaanalysis of prospective studies. *Clin Chem*. 1998;44:2301-6.
79. Bennet A, Di Angelantonio E, Erqou S, et al. Lipoprotein (a) levels and risk of future coronary heart disease: large scale prospective data. *Arch. Intern. Med*. 2008;168: 598-608.
80. Genser B, Dias KC, Siekmeier R, et al. Lipoprotein (a) and risk of cardiovascular disease--a systematic review and meta analysis of prospective studies. *Clin. Lab*. 2011;57:143-56.
81. Rhoads GG, Dahlen G, Berg K, et al. Lp(a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. *JAMA*. 1986; 256:2540-4.

82. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective study of lipoprotein (a) and the risk of myocardial infarction. *JAMA* 1993;270:2195-2199.
83. Cremer P, Nagel D, Labrot B, et al. Lipoprotein (a) as predictor of myocardial infarction in comparison to fibrinogen, LDL cholesterol and other risk factors: results from the prospective Gottingen Risk Incidence and Prevalence Study (GRIPS). *Eur. J Clin. Invest.* 1994;24:444-53.
84. Enas EA, Chacko V, Senthilkumar A, Puthumana N, Mohan V. Elevated lipoprotein (a)—a genetic risk factor for premature vascular disease in people with and without standard risk factors: a review. *Dis Mon* 2006; 52: 5-50.
85. Motta M, Giugno I, Bosco S, et al. Serum lipoprotein (a) changes in acute myocardial infarction. *Panminerva Med.* 2001;43:77-80.
86. Igarashi Y, Aizawa Y, Satoh T, et al. Predictors of adverse long-term outcome in acute myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous transluminal coronary angioplasty: with special reference to the admission concentration of lipoprotein (a). *Circ. J.* 2003;67:605-11.
87. Morita Y, Himeno H, Yakuwa H, Usui T. Serum lipoprotein (a) level and clinical coronary stenosis progression in patients with myocardial infarction: revascularization rate is high in patients with high-Lp (a). *Circ. J.* 2006;70:156-62.
88. Hoff HF, Beck GJ, Skibinski CI, et al. Serum Lp(a) level as a predictor of vein graft stenosis after coronary artery bypass surgery in patients. *Circulation.* 1988;77:1238-44.
89. Hearn JA, Donohue BC, Bα'αlbaki H, et al. Usefulness of serum lipoprotein (a) as a predictor of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am. J Cardiol.* 1992;69:736-9.
90. Desmarais RL, Sarembock IJ, Ayers CR, et al. Elevated serum lipoprotein (a) is a risk factor for clinical recurrence after coronary balloon angioplasty. *Circulation.* 1995;91:1403-9.
91. Khosravi A, Pourmoghaddas M, Ziaie F, et al. Does lipoprotein (a) level have a predictive value in restenosis after coronary stenting? *Int. J Prev. Med.* 2011;2:158-63.
92. Glader CA, Birgander LS, Stenlund H, Dahlen GH. Is Lipoprotein (a) a predictor for survival in patients with established coronary artery disease? *J Intern Med* 2002, 252(1): 27-35.

93. Chiarugi L, Prisco D, Antonucci E, et al. Lipoprotein (a) and anticardiolipin antibodies are risk factors for clinically relevant restenosis after elective balloon PTCA. *Atherosclerosis* 2001. 154(1): 129-35.
94. Jorgensen B, Simonsen S, Endresen K, et al. Luminal loss and restenosis after coronary angioplasty. The role of lipoproteins and lipids. *Eur. Heart J.* 1999, 20(19): 1407-1414.
95. Kwon SW, Lee BK, Hong BK, et al. Prognostic significance of elevated lipoprotein (a) in coronary artery revascularization patients. *Int. J Cardiol.* ;167:1990-4.
96. Dieplinger B, Lingenhel A, Baumgartner N, et al. Increased serum lipoprotein (a) concentrations and low molecular weight phenotypes of apolipoprotein (a) are associated with symptomatic peripheral arterial disease. *Clin. Chem.* 2007;53:1298-305.
97. Volpato S, Vigna GB, McDermott MM, et al. Lipoprotein (a), inflammation, and peripheral arterial disease in a community-based sample of older men and women (the InCHIANTI study). *Am. J Cardiol.* 2010;105:1825-30.
98. Laschkolnig A, Kollerits B, Lamina C, et al. Lipoprotein (a) concentrations, apolipoprotein (a) phenotypes, and peripheral arterial disease in three independent cohorts. *Cardiovasc. Res.* 2014;103:28-36.
99. Maca T, Ahmadi R, Derfler K, et al. Elevated lipoprotein (a) and increased incidence of restenosis after femoropopliteal PTA. Rationale for the higher risk of recurrence in females? *Atherosclerosis.* 1996;127:27-34.
100. Catalano M, Cortelazzo A, Yilmaz Y, et al. The LPA gene C93T polymorphism influences plasma lipoprotein (a) levels and is independently associated with susceptibility to peripheral arterial disease. *Clin. Chim. Acta.* 2008;387:109-12.
101. Klein JH, Hegele RA, Hackam DG, et al. Lipoprotein (a) is associated differentially with carotid stenosis, occlusion, and total plaque area. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008;28:1851-1856.
102. Nasr N, Ruidavets JB, Farghali A, et al. Lipoprotein (a) and carotid atherosclerosis in young patients with stroke. *Stroke.* 2011;42:3616-8.
103. Kim BS, Jung HS, Bang OY, et al. Elevated serum lipoprotein (a) as a potential predictor for combined intracranial and extracranial artery stenosis in patients with ischemic stroke. *Atherosclerosis.* 2010;212:682-8.



104. Ronald J, Rajagopalan R, Cerrato F, et al. Genetic variation in LPAL2, LPA, and PLG predicts plasma lipoprotein (a) level and carotid artery disease risk. *Stroke*. 2011;42:2-9
105. Price JF, Lee AJ, Rumley A, et al. Lipoprotein (a) and development of intermittent claudication and major cardiovascular events in men and women: the Edinburgh Artery Study. *Atherosclerosis*. 2001;157:241-249.
106. Jones GT, van Rij AM, Cole J, et al. Plasma lipoprotein (a) indicates risk for 4 distinct forms of vascular disease. *Clin. Chem*. 2007;53:679-85.
107. Dieplinger B, Lingenhel A, Baumgartner N, et al. Increased serum lipoprotein(a) concentrations and low molecular weight phenotypes of apolipoprotein (a) are associated with symptomatic peripheral arterial disease. *Clin. Chem*. 2007;53:1298-305.
108. Volpato S, Vigna GB, McDermott MM, et al. Lipoprotein (a), inflammation, and peripheral arterial disease in a community-based sample of older men and women (the InCHIANTI study). *Am. J Cardiol*. 2010;105:1825-30.
109. Nketi I, Forbang, Michael H, Criqui, Matthew A, Allison, et al. Sex and ethnic differences in the associations between lipoprotein (a) and peripheral arterial disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Vasc Surg* 2016; 63:453-8.
110. Gurdasani D, Sjouke B, Tsimikas S, et al. Lipoprotein (a) and risk of coronary, cerebrovascular, and peripheral artery disease: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2012;32:3058-65.
111. Laschkolnig A, Kollerits B, Lamina C, et al. Lipoprotein (a) concentrations, apolipoprotein (a) phenotypes, and peripheral arterial disease in three independent cohorts. *Cardiovasc. Res*. 2014;103:28-36.
112. Maca T, Ahmadi R, Derfler K, et al. Elevated lipoprotein (a) and increased incidence of restenosis after femoropopliteal PTA. Rationale for the higher risk of recurrence in females? *Atherosclerosis*. 1996;127:27-34.
113. Catalano M, Cortelazzo A, Yilmaz Y, et al. The LPA gene C93T polymorphism influences plasma lipoprotein (a) levels and is independently associated with susceptibility to peripheral arterial disease. *Clin. Chim. Acta*. 2008;387:109-12.
114. Scoble JE, de Takats D, Ostermann ME, et al. Lipid profiles in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Nephron*. 1999;83:117-121.
115. Netea RT, Netea MG, Bredie SJ, et al. Lipoprotein (a) concentrations in patients with familial combined hyperlipidemia and hypertension. *Neth. J Med*. 1999;55:39-45.

116. Catena C, Colussi G, Nait F, et al. Plasma lipoprotein (a) levels and atherosclerotic renal artery stenosis in hypertensive patients. *Kidney Blood Press. Res.* 2015;40:166-75
117. Papagrigrakis E, Iliopoulos D, Asimacopoulos PJ, et al. Lipoprotein (a) in plasma, arterial wall, and thrombus from patients with aortic aneurysm. *Clin. Genet.* 1997;52:262-71.
118. Peltier M, Iannetta Peltier MC, et al. Elevated serum lipoprotein (a) level is an independent marker of severity of thoracic aortic atherosclerosis. *Chest.* 2002;121:1589-9.
119. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *J Am. Coll. Cardiol.* 2010;55:2789-2800.
120. Miller JD, Chu Y, Brooks RM, et al. Dysregulation of antioxidant mechanisms contributes to increased oxidative stress in calcific aortic valvular stenosis in humans. *J Am. Coll. Cardiol.* 2008;52:843-850.
121. Liu AC, Joag VR, Gotlieb AI. The emerging role of valve interstitial cell phenotypes in regulating heart valve pathobiology. *Am. J Pathol.* 2007;171:1407-1418.
122. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am. Coll. Cardiol.* 1997;29:630-634.
123. Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, et al. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø study. *Heart.* 2013;99:396-400.
124. Jing Cao, Brian T. Steffen, Weihua Guan. Evaluation of Lipoprotein (a) Electrophoretic and Immunoassay Methods in Discriminating Risk of Calcific Aortic Valve Disease and Incident Coronary Heart Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Clinical Chemistry* 63:111705-1713 (2017).
125. Glader CA, Birgander LS, Söderberg S, et al. Lipoprotein (a), Chlamydia pneumoniae, leptin and tissue plasminogen activator as risk markers for valvular aortic stenosis. *Eur. Heart J.* 2003;24:198-208.
126. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein (a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am. Coll. Cardiol.* 2014;63:470-7.
127. Vongpromek R, Bos S, Ten Kate GJ, et al. Lipoprotein (a) levels are associated with aortic valve calcification in asymptomatic patients with familial hypercholesterolaemia. *J Intern. Med.* 2015;278:166-73.

128. Arsenault BJ, Boekholdt SM, Dubé MP, et al. Lipoprotein (a) levels, genotype, and incident aortic valve stenosis: a prospective Mendelian randomization study and replication in a case-control cohort. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2014;7:304-10.
129. George Thanassoulis. Lipoprotein (a) in calcific aortic valve disease: from genomics to novel drug target for aortic stenosis. *J. Lipid Res.* 2016. 57: 917–924
130. Calvin Yeang, Michael J. Wilkinson, and Sotirios Tsimikas. Lipoprotein (a) and Oxidized Phospholipids in Calcific Aortic Valve Stenosis *Curr Opin Cardiol.* 2016 July; 31(4): 440–450. doi:10.1097/HCO.0000000000000300.
131. Johan Ljungberg, Anders Holmgren, Ingvar A Bergdahl, et al. Lipoprotein (a) and the Apolipoprotein B/A1 Ratio Independently Associate with Surgery for Aortic Stenosis Only in Patients with Concomitant Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc.* 2017;6: e007160. DOI: 10.1161/JAHA.117.007160.
132. Vassilios S. Vassiliou, Paul D. Flynn, Claire E. Raphael, et al. Lipoprotein (a) in patients with aortic stenosis: Insights from cardiovascular magnetic resonance. *PLOS ONE* | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181077> July 13, 2017.
133. Jing Cao<sup>1</sup>, Brian T. Steffen, Matthew Budoff, Wendy S. Post, George Thanassoulis, et al. Lipoprotein (a) levels are associated with subclinical calcific aortic valve disease in Caucasian and Black individuals: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *ArteriosclerThrombVasc Biol.* 2016 May; 36(5): 1003–1009. doi:10.1161/ATVBAHA.115.306683.
134. Pia R. Kamstrup, Ming-Yow Hung, Joseph L. Witztum, Sotirios Tsimikas, and Børge G. Nordestgaard. Oxidized Phospholipids and Risk of Calcific Aortic Valve Disease - The Copenhagen General Population Study. *ArteriosclerThrombVasc Biol.* 2017 August; 37(8): 1570–1578. doi:10.1161/ATVBAHA.116.308761.
135. M. J. Nsaibia, A. Mahmut, M.-C. Boulanger, B. J. Arsenault, et al. Autotaxin interacts with lipoprotein (a) and oxidized phospholipids in predicting the risk of calcific aortic valve stenosis in patients with coronary artery disease. doi: 10.1111/joim.12519.
136. Pia R. Kamstrup, MD, PHD, G. Nordestgaard, MD, DMSC. Elevated Lipoprotein (a) Levels, LPA Risk Genotypes, and Increased Risk of Heart Failure in the General Population. *JACC: HEART FAILURE* VOL.4, NO.1, 2016
137. Anandita Agarwal<sup>a</sup>, Yashashwi Pokhare<sup>b</sup>, Anum Saeed<sup>c</sup>, et al. The association of lipoprotein (a) with incident heart failure hospitalization: Atherosclerosis Risk in

Communities Study. *Atherosclerosis* 2017 July; 262: 131–137. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.014.

138. Lipoprotein (a) and Risk of Myocardial Infarction and Death in Chronic Kidney Disease: Findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017 October; 37 (10): 1971–1978. doi:10.1161/ATVBAHA.117.309920.

139. Bernd Hohenstein. Lipoprotein (a) in nephrological patients. *Clin Res Cardiol Suppl* (2017) (Suppl) 12:27–30 DOI 10.1007/s11789-017-0086-z.

140. Ridker PM, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of lipoprotein (a) and the risk of future stroke. *JAMA.* 1995;273:1269-73.

141. Wityk RJ, Kittner SJ, Jenner JL, et al. Lipoprotein (a) and the risk of ischemic stroke in young women. *Atherosclerosis.* 2000;150:389-96.

142. Ohira T, Schreiner PJ, Morrisett JD, et al. Lipoprotein (a) and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke.* 2006;37:1407-12.

143. Rigal M, Ruidavets JB, Viguier A, et al. Lipoprotein (a) and risk of ischemic stroke in young adults. *J Neurol. Sci.* 2007;252:39-44.

144. Jones GT, van Rij AM, Cole J, et al. Plasma lipoprotein (a) indicates risk for 4 distinct forms of vascular disease. *Clin. Chem.* 2007;53:679-85.

145. Boden-Albala B, Kargman DE, Lin IF, et al. Increased stroke risk and lipoprotein (a) in a multiethnic community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Cerebrovasc Dis.* 2010;30:237-43.

146. Gurdasani D, Sjouke B, Tsimikas S, et al. Lipoprotein (a) and risk of coronary, cerebrovascular and peripheral artery disease: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012;32:3058-65.

147. Nave AH, Lange KS, Leonards CO, et al. Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic stroke: A meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2015;242:496-503.

148. Genser B, Dias KC, Siekmeier R, Stojakovic T, et al. Lipoprotein (a) and risk of cardiovascular disease—a systematic review and meta analysis of prospective studies. *Clin Lab.* 2011;57:143-56.

149. Smolders B, Lemmens R, Thijs V. Lipoprotein (a) and stroke: a meta-analysis of observational studies. *Stroke.* 2007;38:1959-66.

150. Sun L, Li Z, Zhang H, et al. Pentanucleotide TTTTA repeat polymorphism of apolipoprotein (a) gene and plasma lipoprotein (a) are associated with ischemic and

- hemorrhagic stroke in Chinese: a multicenter case-control study in China. *Stroke*. 2003;34:1617-22.
151. Azadeh Beheshtian, Sanyog G. Shitole, Alan Z. Segal, et al. Lipoprotein (a) level, apolipoprotein (a) size, and risk of unexplained ischemic stroke in young and middle-aged adults. *Atherosclerosis*. 2016 October; 253: 47–53. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.013.
152. Konstantinos N. Aronis, Di Zhao, Ron C. Hoogeveen, Alvaro Alonso, 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*. 2017;6: e007372. DOI: 10.1161/JAHA.117.007372.
153. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study. *Circulation*. 2001;104:2815-9.
154. Gonzalez-Requejo A, Sanchez-Bayle M, Ruiz-Jarabo C, et al. Lipoprotein (a) and cardiovascular risk factors in a cohort of 6-year-old children. The Rivas-Vaciamadrid Study. *Eur. J Pediatr*. 2003;162:572-5.
155. Kenet G, Lutkhoff LK, Albisetti M, Bernard T, et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation*. 2010; 121:1838–47.
156. Chunsheng L, Cai L, Aimin L, et al. A correlative study on serum Lp (a) in patients of cerebral infarction with that in their children. *Chin. Med. Sci. J*. 1999;14:232.
157. Strater R, Becker S, von Eckardstein A, et al. Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood a 5-year follow-up study. *Lancet*. 2002;360:1540-5.
158. Lapinleimu J, Raitakari OT, Lapinleimu H, et al. High lipoprotein (a) concentrations are associated with impaired endothelial function in children. *J Pediatr*. 2015;166:947-52.e1-2.
159. Rodríguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Low birthweight and elevated levels of lipoprotein (a) in prepubertal children. *J Paediatr. Child Health*. 2014;50:610-4.
160. Sharma S, Merchant J, Fleming SE. Lp (a)-cholesterol is associated with HDL-cholesterol in overweight and obese African American children and is not an independent risk factor for CVD. *Cardiovasc. Diabetol*. 2012;11:10.

161. Guardamagna O, Abello F, Anfossi G, Pirro M. Lipoprotein (a) and family history of cardiovascular disease in children with familial dyslipidemias. *J Pediatr*. 2011;159:314-9.
162. Sáez de Lafuente JP, Sáez Y, et al. Lipoproteína (a), variables antropométricas, parámetros lipídicos y trombogénicos en la infancia. *Clin. Invest. Arterioscl.* 2006;18:82-8.
163. Meabe YS, Bernar ML, Chivite JP, et al. Correlación de los perfiles lipoproteicos y variables antropométricas con concentraciones séricas de lipoproteína (a) en la infancia. *An. Pediatr. (Barc)*. 2006;64:235-8.
164. Wang W, Lee ET, Alaupovic P, Blackett P, Blevins KS. Correlation between lipoprotein (a) and other risk factors for cardiovascular disease and diabetes in Cherokee Indians: the Cherokee Diabetes study. *Ann. Epidemiol.* 2005;15:390-7.
165. Obisesan TO, Aliyu MH, Adediran AS, et al. Correlates of serum lipoprotein (A) in children and adolescents in the United States. The third National Health Nutrition and Examination Survey (NHANES III). *Lipids Health Dis.* 2004;3:1-10.
166. Glowinska B, Urban M, Koput A, Galar M. New atherosclerosis risk factors in obese, hypertensive and diabetic children and adolescents. *Atherosclerosis* 2003;167:275-86.
167. Gillum RF. Indices of adipose tissue distribution, apolipoproteins B and AI, lipoprotein (a), and triglyceride concentration in children aged 4-11 years: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin. Epidemiol.* 2001;54:367-75.
168. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011; 128 (Suppl 5):S213-56.
169. Roach ES, Golomb MR, Adams R, et al. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke*. 2008;39:2644-91.
170. Wiegman A, Gidding SS, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur. Heart. J.* 2015;36:2425-37.
171. Wiegman A, Rodenburg J, de Jongh S, et al. Family history and cardiovascular risk in familial hypercholesterolemia: data in more than 1000 children. *Circulation*. 2003;107:1473-1478.

172. Routi T, Rönnemaa T, Salo P, et al. Effects of prospective, randomized cholesterol-lowering dietary intervention and apolipoprotein E phenotype on serum lipoprotein (a) concentrations of infants aged 7-24 mo. *Am. J Clin. Nutr.* 1996;63:386-91.
173. Routi T, Rönnemaa T, Lapinleimu H, et al. Effect of weaning on serum lipoprotein (a) concentration: the STRIP baby study. *Pediatr. Res.* 1995;38:522-7.
174. Langer C, Tambyrayah B, Thedieck S, Nowak-Göttl U. Testing for lipoprotein (a) concentration and apolipoprotein (a) phenotypes: method standardization and pediatric reference values. *Semin. Thromb. Hemost.* 2011;37:810-3.
175. Okosun IS, Dever GE, Choi ST. Low birth weight is associated with elevated serum lipoprotein (a) in white and black American children ages 5-11 y. *Public Health.* 2002;116:33-8.
176. Teber S, Bektas Ö, Yılmaz A, et al. Lipoprotein (a) levels in pediatric migraine. *Pediatr. Neurol.* 2011;45:225-8.
177. Gaeta G, Cuomo S, Capozzi G, et al. Lipoprotein (a) levels are increased in healthy young subjects with parental history of premature myocardial infarction. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2008 Sep;18(7):492-6.
178. Rouhani MH, Kelishadi R, Hashemipour M, et al. The effect of an energy restricted low glycemic index diet on blood lipids, apolipoproteins and lipoprotein (a) among adolescent girls with excess weight: a randomized clinical trial. *Lipids.* 2013;48:1197-205.
179. Dixon LB, Shannon BM, Tershakovec AM, et al. Effects of family history of heart disease, apolipoprotein E phenotype, and lipoprotein (a) on the response of children's plasma lipids to change in dietary lipids. *Am. J Clin. Nutr.* 1997;66:1207-17.
180. Dlamini N, Freeman JL, Mackay MT, et al. Intracranial dissection mimicking transient cerebral arteriopathy in childhood arterial ischemic stroke. *J Child. Neurol.* 2011;26:1203-6.
181. Lynch JK, Hirtz DG, deVeber G, Nelson K. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics.* 2002;109: 116-123.
182. Fullerton HJ, Elkind MS, Barkovich AJ, et al. The vascular effects of infection in Pediatric Stroke (VIPS) Study. *J Child Neurol.* 2011;26:1101-10.
183. Andreassen AK, Berg K, Torsvik H. Changes in Lp (a) lipoprotein and other plasma proteins during acute myocardial infarction. *Clin. Genet.* 1994;46:410-6.

184. Kargman DE, Tuck C, Berglund L, et al. Lipid and lipoprotein levels remain stable in acute ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Atherosclerosis*. 1998;139:391-9.
185. Sultan S, Schupf N, Dowling M, et al. Predictors of cholesterol and lipoprotein (a) testing in children with arterial ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2014 ;23:2405-13
186. Renaud C, Bonneau C, Presles E, et al. Lipoprotein (a), birth weight and neonatal stroke. *Neonatology*. 2010;98:225-8.
187. Goldenberg NA, Bernard TJ, Hillhouse J, et al. Elevated lipoprotein (a), small apolipoprotein (a), and the risk of arterial ischemic stroke in North American children. *Haematologica*. 2013;98:802-7.
188. Teber S, Deda G, Akar N, Soylu K. Lipoprotein (a) levels in childhood arterial ischemic stroke. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2010;16:214-7.
189. Subbiah V, Parimi P. Elevated maternal lipoprotein (a) and neonatal renal vein thrombosis: a case report. *J Med. Case Rep.* 2008;2:106.
190. Nowak-Göttl U, Sträter R, Heinecke A. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood*. 1999;94:3678-3682.
191. Bravo-Valenzuela NJ. Elevated lipoprotein (a) in a newborn with thrombosis and a family history of dyslipidemia. *Pediatr. Cardiol.* 2013;34:2056-9.
192. Reiner Z. Impact of early evidence of atherosclerotic changes on early treatment in children with familial hypercholesterolemia. *Circ. Res.* 2014;114:233-235.
193. Nicholls SJ. Is niacin ineffective? Or did AIM-HIGH miss its target? *Cleve Clin J Med.* 2012;79:38-43.
194. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 292:331-7.
195. An der Graaf A, Nierman MC, Firth JC, et al. Efficacy and safety of fluvastatin in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Acta Paediatr.* 2006; 95:1461-6.
196. Jimenez DM, Pocovi M, Ramon-Cajal J, et al. Longitudinal study of plasma lipids and lipoprotein cholesterol in normal pregnancy and puerperium. *Gynecol. Obstet. Invest.* 1988;25:158-64.



197. Winkler K, Wetzka B, Hoffmann MM, et al. Low density lipoprotein (LDL) subfractions during pregnancy: accumulation of buoyant LDL with advancing gestation. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 2000;85:4543-50.
198. Navasa M, Gordon DA, Hariharan N, et al. Regulation of microsomal triglyceride transfer protein mRNA expression by endotoxin and cytokines. *J Lipid Res.* 1998;39:1220-1230.
199. Kostner KM, März W, Kostner GM. When should we measure lipoprotein (a)? *Eur. Heart J.* 2013;34:3268-76.
200. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106:3143-3421.
201. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur. Heart J.* 2010;31:2844-2853.
202. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2010;122:e584-e636.
203. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J.* 2011;32:1769-1818.
204. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke* 2011;42:227-276.
205. Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA.* 2012;307:2499-2506.
206. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. *AACE Lipid and Atherosclerosis Guidelines.* *EndocrPract*2012;18:1-78.
207. Mensink RP, Zock PL, Katan MB, Hornstra G. Effect of dietary cis and trans fatty acids on serum lipoprotein [a] levels in humans. *J Lipid Res.* 1992;33:1493-501.

208. Nestel P, Noakes M, Belling B, et al. Plasma lipoprotein lipid and Lp [a] changes with substitution of elaidic acid for oleic acid in the diet. *J Lipid Res.* 1992;33:1029-36.
209. Faghihnia N, Tsimikas S, Miller ER, et al. Changes in lipoprotein (a), oxidized phospholipids, and LDL subclasses with a low-fat high-carbohydrate diet. *J Lipid Res.* 2010;51:3324-30.
210. Clevidence BA, Judd JT, Schaefer EJ, Jenner JL, et al. Plasma lipoprotein (a) levels in men and women consuming diets enriched in saturated, cis-, or trans-monounsaturated fatty acids. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997;17:1657-61.
211. Superko HR, Krauss RM. Garlic powder, effect on plasma lipids, postprandial lipemia, low-density lipoprotein particle size, high-density lipoprotein subclass distribution and lipoprotein (a). *J Am. Coll. Cardiol.* 2000;35:321-6.
212. Meinertz H, Nilausen K, Hilden J. Alcohol-extracted, but not intact, dietary soy protein lowers lipoprotein (a) markedly. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002;22:312-6.
213. Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, et al. Dose response of almonds on coronary heart disease risk factors: blood lipids, oxidized low-density lipoproteins, lipoprotein (a), homocysteine, and pulmonary nitric oxide: a randomized, controlled, crossover trial. *Circulation.* 2002;106:1327-32.
214. Derosa G, Cicero AF, Gaddi A, et al. The effect of L-carnitine on plasma lipoprotein (a) levels in hypercholesterolemic patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin. Ther.* 2003;25:1429-39.
215. Silaste ML, Rantala M, Alfthan G, et al. Changes in dietary fat intake alter plasma levels of oxidized low-density lipoprotein and lipoprotein (a). *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004;24:498-503.
216. Ginsberg HN, Kris-Etherton P, Dennis B, et al. Effects of reducing dietary saturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in healthy subjects: the DELTA Study, protocol 1. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998;18: 441-449.
217. Berglund L, Lefevre M, Ginsberg HN, et al. Comparison of monounsaturated fat with carbohydrates as a replacement for saturated fat in subjects with a high metabolic risk profile: studies in the fasting and postprandial states. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007;86:1611-1620.
218. Shin MJ, Blanche PJ, Rawlings RS, et al. Increased plasma concentrations of lipoprotein (a) during a low-fat, high-carbohydrate diet are associated with increased

plasma concentrations of apolipoprotein C-III bound to  $\alpha$ lipoprotein B-containing lipoproteins. *Am. J Clin. Nutr.* 2007;85:1527-32.

219. Holme I, Urdøl P, Anderssen S, Hjermann I. Exercise-induced increase in lipoprotein (a). *Atherosclerosis.* 1996;122:97-104.

220. Røndall OS, Feseha HB, Illoh K, et al. Response of lipoprotein (a) levels to therapeutic life-style change in obese African-Americans. *Atherosclerosis.* 2004;172:155-60.

221. Rigla M, Sánchez-Quesada JL, Ordóñez-Llanos J, et al. Effect of physical exercise on lipoprotein (a) and low-density lipoprotein modifications in type 1 and type 2 diabetic patients. *Metabolism.* 2000;49:640-7.

222. Corsetti JP, Sterry JA, Sparks JD, et al. Effect of weight loss on serum lipoprotein (a) concentrations in an obese population. *Clin. Chem.* 1991;37:1191-5.

223. Kiortsis DN, Tzotzas T, Giral P, et al. Changes in lipoprotein (a) levels and hormonal correlations during a weight reduction program. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2001;11:153-7.

224. Goudevenos JA, Bairaktari ET, Chatzidimou KG, et al. The effect of atorvastatin on serum lipids, lipoprotein (a) and plasma fibrinogen levels in primary dyslipidaemia—a pilot study involving serial sampling. *Curr. Med. Res. Opin.* 2001;16:269-75.

225. Gonbert S, Malinsky S, Sposito AC, et al. Thillet J. Atorvastatin lowers lipoprotein (a) but not apolipoprotein (a) fragment levels in hypercholesterolemic subjects at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2002;164:305-11.

226. Hernández C, Francisco G, Ciudin A, et al. Effect of atorvastatin on lipoprotein (a) and interleukin-10: a randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Metab.* 2011;37:124-30.

227. Takagi H, Umemoto T. Atorvastatin decreases lipoprotein (a): a meta-analysis of randomized trials. *Int. J. Cardiol.* 2012;54:183-6.

228. Carlson LA, Hamsten A, Asplund A. Pronounced lowering of serum levels of lipoprotein Lp (a) in hyperlipidaemic subjects treated with nicotinic acid. *J Intern. Med.* 1989;226:271-6.

229. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2010;210:353-361.

230. Herrmann W, Biermann J, Kostner GM. Comparison of effects of N-3 to N-6 fatty acids on serum level of lipoprotein (a) in patients with coronary artery disease. *Am. J Cardiol.* 1995;76:459-62.
231. Eritsland J, Arnesen H, Berg K, et al. Serum Lp (a) lipoprotein levels in patients with coronary artery disease and the influence of long-term n-3 fatty acid supplementation. *Scand. J Clin. Lab. Invest.* 1995;55:295-300.
232. Lenzi S, Caprioli R, Rindi P, et al. Omega-3 fatty acid supplementation and lipoprotein (a) concentrations in patients with chronic glomerular diseases. *Nephron.* 1996;72:383-90.
233. Westerveld HT, de Graaf JC, van Breugel HH, et al. Effects of low-dose EPA-E on glycemic control, lipid profile, lipoprotein (a), platelet aggregation, viscosity, and platelet and vessel wall interaction in NIDDM. *Diabetes Care.* 1993;16:683-8.
234. Shinozaki K, Kambayashi J, Kawasaki T, et al. The long-term effect of eicosapentaenoic acid on serum levels of lipoprotein (a) and lipids in patients with vascular disease. *J Atheroscler. Thromb.* 1996;2:107-9.
235. Kooshki A, Taleban FA, Tabibi H, Hedayati M. Effects of omega-3 fatty acids on serum lipids, lipoprotein (a), and hematologic factors in hemodialysis patients. *Ren. Fail.* 2011;33:892-8.
236. Sirtori CR, Calabresi L, Ferrara S, et al. L-carnitine reduces plasma lipoprotein (a) levels in patients with hyper Lp (a). *NutrMetab Cardiovasc Dis* 2000; 10: 247-51.
237. Derosa G, Cicero AF, Gaddi A, et al. The effect of carnitine on plasma lipoprotein (a) levels in hypercholesterolemic patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2003; 25: 1429-39.
238. Thomas GS, Cromwell WC, Ali S, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, reduces atherogenic lipoproteins in patients with severe hypercholesterolemia at high cardiovascular risk: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am. Coll. Cardiol.* 2013;62:2178-84.
239. Akdim F, Stroes ES, Sijbrands EJ, et al. Efficacy and safety of mipomersen, an antisense inhibitor of apolipoprotein B, in hypercholesterolemic subjects receiving stable statin therapy. *J Am. Coll. Cardiol.* 2010;55:1611-1618.
240. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;375:998-1006.

241. Reiner Ž. Management of patients with familial hypercholesterolaemia. *Nat. Rev. Cardiol.* 2015;12:565-75.
242. Gouni-Berthold I, Berthold HK. Mipomersen and lomitapide: Two new drugs for the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Atheroscler. Suppl.* 2015;18:28-34.
243. Panta R, Dahal K, Kunwar S. Efficacy and safety of mipomersen in treatment of dyslipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin. Lipidol.* 2015;9:217-25.
244. Santos RD, Raal FJ, Catapano AL, et al. Mipomersen, an antisense oligonucleotide to apolipoprotein B-100, reduces lipoprotein (a) in various populations with hypercholesterolemia: results of 4 phase III trials. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015;35:689-99.
245. Geary RS, Baker BF, Crooke ST. Clinical and preclinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mipomersen (kynamro®): a second-generation antisense oligonucleotide inhibitor of apolipoprotein B. *Clin. Pharmacokinet.* 2015;54:133-46.
246. Ballantyne CM, Neutel J, Cropp A, et al. Results of bococizumab, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, from a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in statin-treated subjects with hypercholesterolemia. *Am. J Cardiol.* 2015;115:1212-21.
247. Lagace TA. PCSK9 and LDLR degradation: regulatory mechanisms in circulation and in cells. *Curr. Opin. Lipidol.* 2014;25:387-93.
248. Leebmann J, Roeseler E, Julius U, et al. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein (a)-hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study. *Circulation.* 2013;128(24):2567-76.
249. Groß E, Hohenstein B, Julius U. Effects of Lipoprotein apheresis on the Lipoprotein (a) levels in the long run. *Atheroscler. Suppl.* 2015;18:226-32.
250. Schettler VJ, Neumann CL, Peter C, et al. First data from the German Lipoprotein Apheresis Registry (GLAR). *Atheroscler. Suppl.* 2015;18:41-4.
251. Jaeger BR, Richter Y, Nögel D, et al. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein (a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2009;6:229-239.

252. Kolovou G, Hatzigeorgiou G, Mihos C, et al. Changes in Lipids and Lipoproteins after Selective LDL Apheresis (7-Year Experience). *Cholesterol*. 2012;2012:976578.
253. Diakoumakou O, Hatzigeorgiou G, Gontoras N, Boutsikou M, Kolovou V, Mavrogeni S, Giannakopoulou V, Kolovou GD. Severe/Extreme Hypertriglyceridemia and LDL Apheretic Treatment: Review of the Literature, Original Findings. *Cholesterol*. 2014;2014:109263.
254. Kyutoku M, Nakagami H, Koriyama H, et al. Inhibition of neointima formation through DNA vaccination for apolipoprotein (a): a new therapeutic strategy for lipoprotein (a). *Sci. Rep.* 2013;3:1600.
255. Tsimikas S, Viney NJ, Hughes SG, et al. Antisense therapy targeting apolipoprotein (a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study. *Lancet*. 2015;386:1472-83.
256. Miller M, Bachorik PS, Cloey TA. Normal variation of plasma lipoproteins: postural effects on plasma concentrations of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *Clin Chem*. 1992;38:569-74.
257. Emancipator K. Low bias in assayed values of lipoprotein antigens-lipoprotein (a) and apolipoproteins A-I and B in midday postprandial blood specimens compared with morning fasting specimens. *Clin. Chem*. 1992;38:431-3.
258. Zhe Feng, Hua-Long Li, Wei-Jie Bei, et al. Association of lipoprotein (a) with long-term mortality following coronary angiography or percutaneous coronary intervention. *Clinical Cardiology*. 2017;40: 674-678.
259. Di Sun, Xi Zhao, Sha Li, et al. Lipoprotein (a) as a marker for predicting the presence and severity of coronary artery disease in untreated Chinese patients undergoing coronary angiography. *Biomed Environ Sci*, 2018; 31(4):253-260.
260. Danish Saleheen, Philip C Haycock, Wei Zhao, et al. Apolipoprotein (a) isoform size, lipoprotein (a) concentration and coronary artery disease: a mendelian randomization analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:524-33.
261. E M S Bandara, S Ekanayake, C A Wanigatunge, A Kapuruge. Lipoprotein (a) and lipid profiles of patients awaiting coronary artery bypass graft; across sectional study. *BMC Cardiovascular disorders* (2016) 16:213 DOI 10.
262. Suwa S, Ogita M, Miyauchi K, et al. Impact of Lipoprotein (a) on long-term outcomes in patients with coronary artery disease treated with statin after a first percutaneous coronary intervention. *J Atheroscler. Thromb*, 2017;24:1125-1131.

263. Helen Bornaun , Naci Oner , Kemal Nisli , et al. Assessment of lipid profile and some risc factors of atherosclerosis in children whose parents had early onset coronary artery disease. Arch Argent Pediatr 2017;115(1):50-57.