

Lipoproteína(a): Biomarcador e fator de risco na aterosclerose – da fisiopatologia à prática clínica

Lipoprotein(a): Biomarker and risk factor in atherosclerosis – from pathophysiology to clinical practice

Lipoproteína(a): Biomarcador y factor de riesgo en aterosclerosis – de la fisiopatología a la práctica clínica

Recebido: 24/02/2025 | Revisado: 28/02/2025 | Aceitado: 28/02/2025 | Publicado: 01/03/2025

Mônica Bento Bispo¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2062-5572>
Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil
E-mail: mbispo4@gmail.com

Délcio Gonçalves da Silva Júnior¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2759-8861>
Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil
E-mail: delciosilvajr@gmail.com

Resumo

Introdução: A Lp(a) é uma lipoproteína de estrutura similar ao LDL, composta principalmente por ApoB-100 e apolipoproteína(a), sendo amplamente reconhecida como fator de risco para doenças cardiovasculares devido à sua influência em processos ateroscleróticos, inflamatórios e trombogênicos. **Objetivo:** O objetivo desta pesquisa consiste em revisar bibliograficamente a lipoproteína (a), mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese de lesões ateroscleróticas, uso clínico atual e visão geral terapêutica. **Método:** uma revisão narrativa de literatura foi realizada utilizando as bases de dados: PubMed, Cochrane, JAMA, e Scielo usando descritores: “Lipoproteína(a)”, “Aterosclerose” e “Doenças cardiovasculares”. Foram selecionados 78 estudos publicados nos últimos 40 anos, em inglês, que demonstraram relevância ao tema. **Resultados e discussão:** A Lp(a) se acumula nas lesões ateroscleróticas, liga-se à matriz extracelular e transporta fosfolipídios oxidados, promovendo inflamação, disfunção endotelial e instabilização de placas. Além disso, interfere na fibrinólise e aumenta a agregação plaquetária, favorecendo trombose. Os estudos evidenciam que níveis elevados de Lp(a) estão associados a maior risco de doença aterosclerótica, consolidando-a como biomarcador independente de eventos cardiovasculares. As diretrizes recomendam a dosagem da Lp(a) pelo menos uma vez na vida. **Conclusão:** A lipoproteína(a) [Lp(a)] tem sido reconhecida como um biomarcador independente e um fator de risco cardiovascular significativo, estando implicada na fisiopatologia da aterosclerose, trombogenicidade e inflamação vascular. Terapias direcionadas surgem como alternativas promissoras, porém ainda há lacunas quanto ao impacto clínico da redução terapêutica da Lp(a) demonstre prevenção de eventos cardiovasculares.

Palavras-chave: Lipoproteína(a); Aterosclerose; Doenças cardiovasculares.

Abstract

Introduction: Lp(a) is a lipoprotein structurally similar to LDL, primarily composed of ApoB-100 and apolipoprotein(a). It is widely recognized as a risk factor for cardiovascular diseases due to its influence on atherosclerotic, inflammatory, and thrombogenic processes. **Objective:** The objective of this research is to conduct a literature review on lipoprotein(a), the pathophysiological mechanisms involved in the development of atherosclerotic lesions, its current clinical use, and an overview of therapeutic approaches. **Method:** A narrative literature review was conducted using the following databases: PubMed, Cochrane, JAMA, and Scielo. The search included the keywords: “Lipoprotein(a),” “Atherosclerosis,” and “Cardiovascular Diseases.” A total of 78 studies published in the last 40 years in English were selected based on their relevance to the topic. **Results and Discussion:** Lp(a) accumulates in atherosclerotic lesions, binds to the extracellular matrix, and transports oxidized phospholipids, promoting inflammation, endothelial dysfunction, and plaque instability. Additionally, it interferes with fibrinolysis and enhances platelet aggregation, favoring thrombosis. Studies highlight that elevated Lp(a) levels are associated with a

¹ Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil.

higher risk of atherosclerotic disease, establishing it as an independent biomarker for cardiovascular events. Current guidelines recommend measuring Lp(a) at least once in a lifetime. Conclusion: Lipoprotein(a) [Lp(a)] is recognized as an independent biomarker and a significant cardiovascular risk factor, implicated in the pathophysiology of atherosclerosis, thrombogenicity, and vascular inflammation. Targeted therapies have emerged as promising alternatives; however, gaps remain regarding whether the therapeutic reduction of Lp(a) effectively prevents cardiovascular events.

Keywords: Lipoprotein(a); Atherosclerosis; Cardiovascular diseases.

Resumen

Introducción: La Lp(a) es una lipoproteína estructuralmente similar a la LDL, compuesta principalmente por ApoB-100 y apolipoproteína(a). Es ampliamente reconocida como un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares debido a su influencia en procesos ateroscleróticos, inflamatorios y trombogénicos. **Objetivo:** El objetivo de esta investigación es realizar una revisión bibliográfica sobre la lipoproteína(a), los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de lesiones ateroscleróticas, su uso clínico actual y una visión general de las opciones terapéuticas. **Método:** Se realizó una revisión narrativa de la literatura utilizando las bases de datos: PubMed, Cochrane, JAMA y Scielo. Se emplearon los siguientes descriptores: “Lipoproteína(a)”, “Aterosclerosis” y “Enfermedades cardiovasculares”. Se seleccionaron 78 estudios publicados en los últimos 40 años en inglés que demostraron relevancia para el tema. **Resultados y discusión:** La Lp(a) se acumula en las lesiones ateroscleróticas, se une a la matriz extracelular y transporta fosfolípidos oxidados, promoviendo inflamación, disfunción endotelial e inestabilidad de las placas. Además, interfiere en la fibrinólisis y aumenta la agregación plaquetaria, favoreciendo la trombosis. Los estudios evidencian que niveles elevados de Lp(a) están asociados con un mayor riesgo de enfermedad aterosclerótica, consolidándola como un biomarcador independiente de eventos cardiovasculares. Las guías clínicas recomiendan la medición de Lp(a) al menos una vez en la vida. **Conclusión:** La lipoproteína(a) [Lp(a)] es reconocida como un biomarcador independiente y un factor de riesgo cardiovascular significativo, implicado en la fisiopatología de la aterosclerosis, la trombogenicidad y la inflamación vascular. Las terapias dirigidas han surgido como alternativas prometedoras; sin embargo, aún existen lagunas sobre si la reducción terapéutica de Lp(a) impacta clínicamente en la prevención de eventos cardiovasculares.

Palabras clave: Lipoproteína(a); Aterosclerosis; Enfermedades cardiovasculares.

1. Introdução

A elevação dos níveis de Lp(a) tem sido amplamente associada ao aumento do risco cardiovascular, atuando em processos como inflamação vascular, progressão da aterosclerose, disfunção endotelial e aumento da trombogenicidade. Estudos epidemiológicos e experimentais demonstram uma forte relação entre concentrações elevadas de Lp(a) e diversas doenças cardiovasculares, especialmente no contexto da prevenção secundária.

O objetivo desta pesquisa consiste em revisar bibliograficamente a lipoproteína (a), mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese de lesões ateroscleróticas, uso clínico atual e visão geral terapêutica.

2. Metodologia

O presente estudo teve como objetivo fornecer uma abordagem atualizada sobre a Lp(a), analisando sua correlação com a doença aterosclerótica. Realizou-se uma pesquisa de natureza qualitativa em pesquisa não sistemática (Pereira et al., 2018) e, do tipo específico de revisão bibliográfica narrativa (Rother, 2007; Cavalcante & Oliveira, 2020; Casarin et al., 2020).

A busca por artigos foi realizada nas bases de dados PubMed, Cochrane, JAMA e Scielo, utilizando os descritores: “Lipoproteína(a)”, “Aterosclerose” e “Doenças cardiovasculares”. Foram selecionados estudos publicados nos últimos 40 anos, em inglês, que demonstraram relevância para o tema, no que se refere à abordagem da estrutura da lipoproteína (a), seus mecanismos envolvidos nos processos de aterogênese, trombogênese e inflamação vascular. A seleção dos artigos foi feita de forma criteriosa, considerando a adequação dos títulos ao objetivo da revisão. Após essa triagem inicial, foram analisados os resumos e textos completos para verificar a pertinência do conteúdo. Além disso, artigos de interesse foram incluídos por meio da análise das referências dos estudos selecionados, complementando a base de conhecimento utilizada na discussão. Buscou-

se priorizar estudos que apresentassem abordagens atualizadas e baseadas em evidências, incluindo revisões relevantes, diretrizes clínicas e ensaios clínicos.

3. Resultados

3.1 Lipoproteína (a)

A lipoproteína(a) [Lp(a)] é uma partícula plasmática estruturalmente semelhante à lipoproteína de baixa densidade (LDL), possuindo dois componentes proteicos: apolipoproteína(a) e ApoB-100, em uma proporção de 1:1 covalentemente ligadas por uma ponte dissulfeto (Fless *et al.*, 1986; Handhke *et al.*, 2021). Assim como a LDL, a Lp(a) é composta por uma matriz lipídica que inclui fosfolípidios, ésteres de colesterol, colesterol livre e triglicerídeos (Schmidt *et al.*, 2016).

Ao contrário do LDL, um grande componente (mais de 90%) dos níveis de Lp(a) é determinado geneticamente, e os níveis plasmáticos de Lp(a) refletem um padrão de herança codominante (Schmidt *et al.*, 2016). A biossíntese de Lp(a) ocorre quase exclusivamente no fígado, pois quantidades significativas de RNA mensageiro de Apo(a) foram detectadas em hepatócitos humanos (Cesena, 2021).

A concentração sérica dessa lipoproteína fortemente aterogênica é predominantemente regulada pela expressão gênica do LPA (Clarke *et al.*, 2009). Portanto, os níveis de Lp(a) são quase estáveis durante a vida de um indivíduo (Lampsas *et al.*, 2023). O gene LPA está localizado nas posições 26 e no braço longo do cromossomo 6 (6q26-27) e evoluiu através da replicação e modificação do gene do plasminogênio (Frank *et al.*, 1988). A apo(a) possui um grande número de repetições do domínio KIV, estruturas chamadas "kringles", sendo essa característica responsável pela alta variabilidade da Apo(a) (Maranhão *et al.*, 2014). Esses domínios também estão presentes em fatores de coagulação, como plasminogênio e protrombina, desempenhando um papel crucial nas propriedades da Apo(a), incluindo suas interações com receptores celulares vasculares e inflamatórios, bem como com fibrina (Galvano *et al.*, 2010). A Apo(a) contém múltiplos kringle IV, que são domínios estruturais semelhantes aos do plasminogênio e possuem sítios de ligação à lisina (Anglés-Cano & Rojas, 1998). Em particular, a variação no número de cópias dentro do LPA influencia a quantidade de repetições do kringle IV tipo 2, determinando o tamanho da isoforma da apolipoproteína(a) (Berglund & Ramakrishnan, 2004).

A estrutura única da Lp(a) confere a ela propriedades distintas, que a tornam um fator de risco significativo para aterosclerose (Maranhão *et al.*, 2014). A Lp(a) demonstrou ser um fator de risco independente e causal para doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) (Nordestgaard *et al.*, 2010; Paré *et al.*, 2019), aumentando o risco proporcionalmente à concentração plasmática (Tsioulos *et al.*, 2024).

Devido à baixa influência de fatores ambientais e comportamentais na sua regulação, a lipoproteína(a) [Lp(a)] é considerada um biomarcador genético relevante na predisposição à doença arterial coronariana (Nordestgaard *et al.*, 2010).

3.2 Aterosclerose e doença cardiovascular – fisiopatologia

Estudos demonstraram que os efeitos da lipoproteína(a) [Lp(a)] na doença cardiovascular estão associados às suas propriedades pró-aterogênicas, pró-inflamatórias e pró-trombóticas (Tsioulos *et al.*, 2024) e esse processo patológico pode estar ligado aos níveis plasmáticos e/ou ao polimorfismo da apo(a) (Galvano *et al.*, 2010).

Lp(a) se acumula e é retida nas lesões ateroscleróticas em maior extensão que LDL (Rath *et al.*, 1989), conforme derivado das quantidades relativas de apo(a) e apoB-100 que foram detectadas em placas ateroscleróticas iniciais (Kreuzer *et al.*, 1994; Smith & Cochran, 1990), sendo seu acúmulo proporcional à sua concentração plasmática (Koschinsky & Boffa, 2022a). A Lp(a) foi detectada em vasos humanos e está concentrada principalmente extracelularmente na íntima e subíntima

(Rath *et al.*, 1989) provavelmente facilitada por sua capacidade de se ligar a várias proteínas da matriz extracelular (MEC), incluindo colágeno, fibrinogênio e fibronectina (van der Hoek *et al.*, 1994; van Dijk *et al.*, 2012).

A ancoragem da Lp(a) depende de seus dois componentes: sua estrutura lipoproteica e os sítios de ligação da lisina da apo(a) (Anglés-Cano & Rojas, 1998; Miles *et al.*, 1995). Os sítios de ligação de lisina da apo(a) contribuem para a ligação de Lp(a) à MEC (Moser *et al.*, 1993) e camundongos com mutação nesses sítios apresentam menos Lp(a) nas paredes vasculares (Boonmark *et al.*, 1997).

A interação da Lp(a) com a decorina, um proteoglicano presente na MEC da parede arterial, ocorre por meio de ligações eletrostáticas entre a apoB-100 e as cadeias de glicosaminoglicanos (GAG), além de interações hidrofóbicas envolvendo a apo(a), conferindo à Lp(a) uma afinidade significativamente maior pela parede arterial em comparação ao LDL (Klezovitch *et al.*, 1998). A presença de decorina em artérias ateroscleróticas reforça seu possível papel na aterogênese (Riessen *et al.*, 1994). Além disso, alfa-defensinas (proteínas derivadas de neutrófilos) formam complexos estáveis com a Lp(a), impedindo sua passagem pela membrana endotelial e contribuindo para sua retenção extracelular (Bdeir *et al.*, 1999).

Este mecanismo fornece um meio pelo qual Lp(a) pode fornecer fosfolipídios oxidados (OxPL) para lesões arteriais (van Dijk *et al.*, 2012). Lp(a) foi reconhecida como o principal transportador de OxPL no plasma (Koschinsky & Kronenberg, 2022; Raal *et al.*, 2020). Os fosfolipídios oxidados presentes na apo(a) de Lp(a) foram associados a uma série de efeitos altamente pró-inflamatórios e estão envolvidos na troca de monócitos na parede arterial, aumento da expressão de mediadores inflamatórios, moléculas de adesão (Allen *et al.*, 1998) e na liberação de citocinas pró-inflamatórias (Jawi *et al.*, 2020; Scipione *et al.*, 2015; Labudovic *et al.*, 2019). Os OxPL na apo(a) também foram implicados na alteração do fenótipo de células endoteliais vasculares por meio da ativação da glicólise, promovendo a adesão e a transmigração de monócitos através do endotélio (Schnitzler *et al.*, 2020). Estudos anteriores demonstraram um papel para Lp(a) nas vias de sinalização de células endoteliais que resultam em contração celular e interrupção de moléculas de adesão célula-célula, levando à disfunção endotelial (Cho *et al.*, 2008; Cho *et al.*, 2013).

A interação da Lp(a) com as espécies de OxPL representa um mecanismo potencial para o transporte e acúmulo dessas moléculas em lesões ateroscleróticas vasculares (Koschinsky & Boffa, 2022b). A contribuição da Lp(a) para a aterogênese pode estar associada aos efeitos pró-inflamatórios das OxPL, ajudando a justificar seu papel como um fator de risco independente para doenças cardiovasculares (Nordestgaard *et al.*, 2010).

Além do efeito pró-inflamatório mediado pela ligação aos fosfolipídeos oxidados, a Lp(a) pode infiltrar-se na íntima arterial, promovendo a ativação quimiotática de monócitos e macrófagos e estimulando a proliferação das células do músculo liso (Nordestgaard *et al.*, 1992; Tsimikas *et al.*, 2017; Tsimikas, 2018). Adicionalmente, as citocinas induzidas pela Lp(a) intensificam a resposta inflamatória local, contribuindo para a progressão das lesões ateroscleróticas (Tsimikas *et al.*, 2017). Por fim, o influxo arterial da Lp(a), de forma semelhante a outras lipoproteínas aterogênicas, depende da sua concentração plasmática, da permeabilidade da parede arterial e da pressão arterial (Nordestgaard *et al.*, 1992; Tsimikas *et al.*, 2005).

Lp(a) também é integrada às células, principalmente em macrófagos, para formar células espumosas. A princípio, há interação com fibronectina, uma glicoproteína da MEC. Lp(a) ligada à fibronectina sozinha ou em combinação com heparina pode entrar em macrófagos e aumentar a aterogênese induzida por lipídios (Ehnholm *et al.*, 1993; Falcone & Salisbury, 1998; Salonen *et al.*, 1989). Os macrófagos podem ser induzidos pela apo(a) e liberar interleucina-8 (IL-8), proteína quimiotática de monócitos (MCP) e fator de necrose tumoral- α (Enkhmaa *et al.*, 2020; Klezovitch *et al.*, 2001). Esse efeito é mediado por fosfolipídios oxidados (OxPLs) ligados à apo(a), e sua interação com a apo(a) requer o sítio de ligação da lisina em KIV10 (Leibundgut *et al.*, 2013; Scipione *et al.*, 2015). Lp(a) acelera a quimiotaxia também indiretamente, levando as células endoteliais humanas a secretar MCP (Bittner *et al.*, 2008).

A Lp(a) ainda afeta a estabilidade das placas ateroscleróticas. Metaloproteinases e elastases, presentes em locais ateroscleróticos, fragmentam a Lp(a) em F1 e F2, sendo o componente F2 responsável por interações com fibrinogênio, fibronectina e decorina (Edelstein *et al.*, 1996; Edelstein *et al.*, 1999). A metaloproteinase-12 está associada à geração do fragmento F1 (Edelstein *et al.*, 1999) enquanto a IL-8, induzida pela Lp(a), reduz a expressão de inibidores de metaloproteinases (Moreau *et al.*, 1999), exigindo um equilíbrio para evitar inflamação e degradação da MEC.

Além disso, a Lp(a) afeta a estabilidade da placa ao aumentar a expressão de micro-PAR (receptores de vitronectina – que favorecem a ligação de células inflamatórias e a degradação da MEC), ICAM-1 (molécula de adesão intercelular) e receptores de uroquinase, favorecendo a adesão de monócitos e a ativação da plasmina, enzima fibrinolítica que degrada a fibrina e outros componentes da MEC (Ganné *et al.*, 1999). OxPLs na apo(a) também induzem apoptose de macrófagos e necrose da placa (Oikonomou *et al.*, 2022; Seimon *et al.*, 2010). Assim, a Lp(a) atua tanto na formação quanto na instabilização das placas ateroscleróticas, favorecendo desenvolvimento de eventos cardiovasculares.

Um outro mecanismo aterotrombótico é baseado na similaridade da Lp(a) com o plasminogênio, um componente do sistema fibrinolítico. Dessa forma, é possível inferir que níveis elevados de Lp(a) podem apresentar propriedades protrombóticas, devido à inibição da fibrinólise (Labudovic *et al.*, 2019; Miles *et al.*, 1995).

A Lp(a) se liga à fibrina, bloqueando a ligação e ativação do plasminogênio (Shah *et al.*, 2020). A apo(a) inibe a conversão do plasminogênio em plasmina pelo tPA e sua ligação à fibrina, além de aumentar a atividade plaquetária, favorecendo a trombose (Bhatia & Wilkinson, 2022). A Lp(a) também se correlaciona positivamente com a agregação plaquetária, independentemente da atividade da enzima fosfolipase A2 associada à lipoproteína (Lp-PLA2), o que pode contribuir para seu efeito aterotrombótico (Liu *et al.*, 2022).

Lp(a) pode também influenciar a reatividade plaquetária e a formação de trombos de forma independente da semelhança entre apo(a) e plasminogênio, indicando um papel único na doença cardiovascular aterosclerótica (Boffa, M. B. 2022). Ela pode inibir o inibidor da via do fator tecidual, favorecendo a coagulação (Caplice *et al.*, 2001), aumentar a expressão do PAI-1 em células endoteliais (Etingin *et al.*, 1991) e promover a agregação plaquetária, conforme estudos *in vitro* (Rand *et al.*, 1998).

O papel da Lp(a) e seus componentes na ativação e agregação plaquetária tem sido amplamente estudados ao longo dos anos, embora os mecanismos exatos ainda precisem ser melhor investigados (Liu *et al.*, 2022).

3.3 Uso clínico

Diante desses mecanismos, a Lp(a) se estabelece não apenas como um marcador, mas como um verdadeiro protagonista no desenvolvimento da doença aterosclerótica. Esse entendimento tem impulsionado uma mudança de paradigma, ampliando seu papel na estratificação de risco cardiovascular e no direcionamento de novas estratégias terapêuticas. Assim, a avaliação clínica da Lp(a) torna-se fundamental para identificar indivíduos de maior risco e direcionar abordagens preventivas e terapêuticas mais precisas.

A dosagem da lipoproteína(a) [Lp(a)] tem sido progressivamente reconhecida como um componente essencial da estratificação do risco cardiovascular, com diretrizes recentes recomendando sua mensuração ao menos uma vez na vida para a maioria dos indivíduos adultos. Segundo a European Society of Cardiology (ESC) e a European Atherosclerosis Society (EAS), a Lp(a) deve ser avaliada especialmente em pacientes com histórico pessoal ou familiar de doença aterosclerótica precoce, hipercolesterolemia familiar ou eventos cardiovasculares recorrentes, independentemente dos níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) (Mach *et al.*, 2020). Da mesma forma, a American Heart Association (AHA) e o National Lipid Association (NLA) destacam que níveis de Lp(a) acima de 50 mg/dL (aproximadamente 125 nmol/L) estão

associados a um risco cardiovascular significativamente elevado, justificando uma abordagem mais intensiva para a redução de fatores de risco modificáveis (Grundy *et al.*, 2020; Wilson *et al.*, 2019).

De acordo com as diretrizes atuais, valores de Lp(a) abaixo de 30 mg/dL (aproximadamente 75 nmol/L) são considerados normais, enquanto concentrações entre 30–50 mg/dL (75–125 nmol/L) representam um risco intermediário e níveis acima de 50 mg/dL (125 nmol/L) são indicativos de alto risco cardiovascular (Nordestgaard *et al.*, 2010; Tsimikas, 2018). Embora não existam atualmente terapias específicas amplamente disponíveis para redução de Lp(a), recomenda-se otimização agressiva do controle lipídico e dos fatores de risco cardiovasculares em indivíduos com níveis elevados, até que intervenções farmacológicas direcionadas, como os oligonucleotídeos antissenso e as terapias de RNA de interferência (RNAi), estejam mais acessíveis para uso clínico (Tsimikas *et al.*, 2020b; Viney *et al.*, 2019).

3.4 Terapias Medicamentosas para redução de Lp(a)

O desenvolvimento de compostos para reduzir eficazmente os níveis plasmáticos de Lp(a) tem sido desafiador, uma vez que a maioria dos hipolipemiantes existentes não reduzem Lp(a) de forma significativa (Schwartz & Ballantyne, 2022). Medicamentos como mipomersina e lomitapida reduzem a secreção de apoB e, conseqüentemente, os níveis de Lp(a), mas em menor extensão do que o LDL-C (Samaha *et al.*, 2008; Santos *et al.*, 2015).

A niacina tem maior efeito em isoformas maiores de apo(a) (Parish *et al.*, 2018), e seu efeito principal é a redução da produção de apo(a) (Chemello *et al.*, 2022). No entanto, a terapia não implica uma diminuição de eventos cardiovasculares.

Já estatinas podem aumentar Lp(a) ligeiramente (Tsimikas *et al.*, 2020a; Yahya *et al.*, 2019) enquanto inibidores de PCSK9 reduzem modestamente seus níveis (Boffa & Koschinsky, 2019). Nos estudos FOURIER e ODYSSEY, evolocumab reduziu a Lp(a) em 29,5% (Maloberti *et al.*, 2022), e alirocumab em 23,5%, com benefícios cardiovasculares independentes (Bittner *et al.*, 2008). O inclisiran, um medicamento baseado na tecnologia de RNA de pequena interferência (siRNA), que inibe a síntese hepática de PCSK9, também demonstrou reduzir a Lp(a) em ≈20% nos ensaios ORION 10 e ORION 11 (Raal *et al.*, 2020). No entanto, o principal alvo desses agentes permanece a redução do colesterol LDL, com efeitos secundários sobre a Lp(a).

As terapias direcionadas a RNA surgiram como abordagem promissora. O pelacarsen, um oligonucleotídeo antisense, foi capaz de reduzir o Lp(a) para menos de 50 mg/dl (125 nmol/l) em mais de 90% dos indivíduos em estudos de Fase II, em indivíduos com Lp(a) altamente elevado (Ray *et al.*, 2020). Pelacarsen está sendo avaliado no ensaio Lp(a)HORIZON (NCT04023552), um ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo sobre desfechos cardiovasculares.

Agentes de siRNA, como olpasiran e lepodisiran, podem reduzir Lp(a) em mais de 90% com doses menos frequentes (Nicholls, 2024). Olpasiran está em estudo no OCEAN(a) (NCT05581303) e lepodisiran no ACCLAIM-Lp(a) (NCT06292013), com previsão de conclusão para 2026 e 2029, respectivamente.

Outra estratégia inovadora envolve pequenas moléculas que inibem a montagem da Lp(a), como a muvalaplin (LY3473329), que demonstrou poder reduzir Lp(a) em até 65% sem efeitos adversos significativos (Diaz *et al.*, 2024; (Nicholls, 2023).

A eficácia dessas novas terapias poderá esclarecer se a redução específica da Lp(a) impacta o risco cardiovascular. No entanto, a função fisiológica da Lp(a) ainda não está totalmente elucidada. Estudos adicionais são necessários para compreender melhor seus mecanismos de ação e impacto clínico.

4. Discussão

A Lipoproteína(a) [Lp(a)] é uma lipoproteína sérica que desempenha um papel importante no desenvolvimento de doenças cardiovasculares devido aos seus efeitos na formação de placas nas artérias (aterogênese) e na formação de coágulos

(trombogênese). Seu acúmulo ocorre de maneira semelhante ao LDL, mas de forma ainda mais intensa, pois ela se liga a proteínas da matriz extracelular, como colágeno e fibronectina, dificultando sua remoção. Esse acúmulo na parede dos vasos sanguíneos favorece a progressão da aterosclerose, processo no qual placas de gordura vão se formando e estreitando as artérias, reduzindo o fluxo sanguíneo e aumentando o risco de eventos cardiovasculares.

Além disso, a Lp(a) é altamente inflamatória, pois transporta fosfolipídios oxidados (OxPLs), moléculas que estimulam a ativação do sistema imunológico. Essas substâncias atraem monócitos e macrófagos para a parede dos vasos, promovem a liberação de substâncias inflamatórias e alteram o funcionamento das células endoteliais, prejudicando a integridade dos vasos sanguíneos. Com isso, a Lp(a) não apenas facilita a formação das placas, mas também contribui para torná-las mais instáveis, aumentando o risco de rompimento da placa e desenvolvimento de evento cardiovascular grave, como por exemplo um infarto ou um AVC.

Além do seu papel na aterosclerose, a Lp(a) também tem um efeito direto na trombose, pois interfere no sistema de dissolução de coágulos. Normalmente, o organismo conta com o mecanismo da fibrinólise, no qual a proteína plasminogênio se liga à fibrina (substância que forma a base dos coágulos) e é convertida em plasmina, uma enzima que degrada os coágulos. No entanto, a Lp(a) se liga à fibrina e impede essa ativação, dificultando a dissolução dos trombos. Além disso, a Lp(a) estimula a agregação de plaquetas, tornando o sangue mais propenso à coagulação. Dessa forma, indivíduos com níveis elevados de Lp(a) apresentam um risco aumentado de formação de trombos que podem causar isquemia para órgãos vitais.

5. Conclusão

A lipoproteína(a) [Lp(a)] tem sido amplamente reconhecida como um biomarcador independente e um fator de risco cardiovascular significativo, estando implicada na fisiopatologia da aterosclerose, trombogenicidade e inflamação vascular. Sua elevação plasmática, majoritariamente determinada por fatores genéticos, está associada ao aumento do risco de eventos cardiovasculares.

Apesar do avanço no entendimento dos mecanismos pelos quais a Lp(a) contribui para a doença cardiovascular, ainda não há terapias amplamente disponíveis e comprovadamente eficazes para a redução do risco cardiovascular por meio da diminuição de seus níveis séricos. As abordagens terapêuticas emergentes, como os oligonucleotídeos antissenso e os pequenos RNAs interferentes, demonstraram grande potencial na redução da Lp(a), mas ainda carecem de validação clínica robusta em desfechos cardiovasculares.

Diante dessas evidências, a Lp(a) se mantém como um importante alvo de investigação. Estudos futuros são essenciais para estabelecer diretrizes clínicas mais precisas, definir limiares terapêuticos e avaliar o real impacto da redução da Lp(a) na prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares. Até que esses dados sejam consolidados, a estratificação de risco baseada na Lp(a) pode auxiliar na identificação de pacientes com maior predisposição à doença cardiovascular, contribuindo para uma abordagem mais individualizada na prática clínica.

Referências

- Allen S, Khan S, Tam S. P, Koschinsky M, Taylor P, & Yacoub M. (1998). Expression of adhesion molecules by Lp(a): a potential novel mechanism for its atherogenicity. *FASEB J.*;12(15), 1765–76. doi:10.1096/fasebj.12.15.1765. PMID:9837867.
- Anglés-Cano E, & Rojas G. (2002). Apolipoprotein(a): structure-function relationship at the lysine-binding site and plasminogen activator cleavage site. *Biol Chem.*;383(1), 93–9. doi:10.1515/BC.2002.009. PMID:11928826.
- Bdeir K, Cane W, Canziani G, Chaiken I, Weisel J, Koschinsky M. L, et al. (1999). Defensin promotes the binding of lipoprotein(a) to vascular matrix. *Blood.*; 94(6), 2007–19. PMID:10477730.
- Berglund, L, & Ramakrishnan, R. (2004) Lipoproteína (a): um fator de risco cardiovascular indescritível. *Trombo Arterioscler Vasc Biol* ; 24:2219-2226

- Bhatia, H. S., & Wilkinson, M. J. (2022). Lipoprotein(a): Evidence for role as a causal risk factor in cardiovascular disease and emerging therapies. *Journal of Clinical Medicine*, 11(20), 6040. <https://doi.org/10.3390/jcm11206040>
- Bittner, V. A., Szarek, M., Aylward, P. E., Bhatt, D. L., Diaz, R., Edelberg, J. M., et al.; (2020). ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effect of alirocumab on lipoprotein(a) and cardiovascular risk after acute coronary syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(2), 133–144. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.057>
- Boffa, M. B. (2022). Beyond fibrinolysis: The confounding role of Lp(a) in thrombosis. *Atherosclerosis*, 349, 72–81. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.009>
- Boffa, M. B., & Koschinsky, M. L. (2019). Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors and lipoprotein(a)-mediated risk of atherosclerotic cardiovascular disease: More than meets the eye? *Current Opinion in Lipidology*, 30(6), 428–437. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000641>
- Boonmark N. W, Lou X. J, Yang Z. J, Schwartz K, Zhang J. L, Rubin E. M, & Lawn R. M. (1997). Modification of apolipoprotein(a) lysine binding site reduces atherosclerosis in transgenic mice. *J Clin Invest.*;100(3):558–64. doi:10.1172/JCI119565. PMID:9239402; PMCID:PMC508222.
- Caplice, N. M., Panetta, C., Peterson, T. E., Kleppe, L. S., Mueske, C. S., Kostner, G. M., et al. (2001). Lipoprotein(a) binds and inactivates tissue factor pathway inhibitor: A novel link between lipoproteins and thrombosis. *Blood*, 98(10), 2980–2987. <https://doi.org/10.1182/blood.v98.10.2980>
- Casarin, S. T. et al. (2020). Tipos de revisão de literatura: considerações das editoras do Journal of Nursing and Health. *Journal of Nursing and Health*. 10 (5). <https://periodicos.ufpel.edu.br/index.php/enfermagem/article/view/19924>
- Cavalcante, L. T. C. & Oliveira, A. A. S. (2020). Métodos de revisão bibliográfica nos estudos científicos. *Psicol. Rev.* 26(1). <https://doi.org/10.5752/P.1678-9563.2020v26n1p82-100>.
- Cesena, F. H. Y. (2021). Very high lipoprotein(a) levels and cardiovascular risk. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo*, 31(1), 52–62. <https://doi.org/10.29381/0103-8559/2021310152-62>
- Clarke, R., Peden, J. F., Hopewell, J. C., Kyriakou, T., Goel, A., Heath, S. C., et al. (2009). Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *New England Journal of Medicine*, 361(26), 2518–2528. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902604>
- Chemello, K., Chan, D. C., Lambert, G., & Watts, G. F. (2022). Recent advances in demystifying the metabolism of lipoprotein(a). *Atherosclerosis*, 349, 82–91. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.002>
- Cho, T., Jung, Y., & Koschinsky, M. L. (2008). Apolipoprotein(a), through its strong lysine-binding site in KIV(10'), mediates increased endothelial cell contraction and permeability via a Rho/Rho kinase/MYPT1-dependent pathway. *Journal of Biological Chemistry*, 283(45), 30503–30512. <https://doi.org/10.1074/jbc.M802648200>
- Cho, T., Romagnuolo, R., Scipione, C., Boffa, M. B., & Koschinsky, M. L. (2013). Apolipoprotein(a) stimulates nuclear translocation of β -catenin: A novel pathogenic mechanism for lipoprotein(a). *Molecular Biology of the Cell*, 24(3), 210–221. <https://doi.org/10.1091/mbc.E12-08-0637>
- Diaz, N., Perez, C., Escribano, A. M., Sanz, G., Priego, J., Lafuente, C., et al. (2024). Discovery of potent small-molecule inhibitors of lipoprotein(a) formation. *Nature*, 629(8013), 945–950. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07387-z>
- Edelstein, C., Italia, J. A., Klezovitch, O., & Scanu, A. M. (1996). Functional and metabolic differences between elastase-generated fragments of human lipoprotein(a) and apolipoprotein(a). *Journal of Lipid Research*, 37(8), 1786–1801. PMID: 8864963
- Edelstein, C., Shapiro, S. D., Klezovitch, O., & Scanu, A. M. (1999). Macrophage metalloelastase, MMP-12, cleaves human apolipoprotein(a) in the linker region between kringles IV-4 and IV-5: potential relevance to lipoprotein(a) biology. *Journal of Biological Chemistry*, 274(15), 10019–10023. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.15.10019>
- Ehnholm C, Jauhainen M, & Metso J. (1990). Interaction of lipoprotein(a) with fibronectin and its potential role in atherogenesis. *Eur Heart J.*;11(Suppl E), 190–5. doi:10.1093/eurheartj/11.suppl_e.190. PMID:2146125.
- Enkhaa B, Petersen K. S, Kris-Etherton P. M, & Berglund L. (2020) Diet and Lp(a): Does Dietary Change Modify Residual Cardiovascular Risk Conferred by Lp(a)? *Nutrients.*;12(7), 2024. doi:10.3390/nu12072024. PMID:32646066; PMCID:PMC7400957.
- Etingin, O. R., Hajjar, D. P., Hajjar, K. A., Harpel, P. C., & Nachman, R. L. (1991). Lipoprotein(a) regulates plasminogen activator inhibitor-1 expression in endothelial cells: A potential mechanism in thrombogenesis. *Journal of Biological Chemistry*, 266(4), 2459–2465. PMID: 1824942
- Falcone D. J, & Salisbury B. G. (1988). Fibronectin stimulates macrophage uptake of low density lipoprotein-heparin-collagen complexes. (1988) *Arterioscler.*;8(3),263–73. doi:10.1161/01.atv.8.3.263. PMID:3370022.
- Fless, G. M., ZumMallen, M. E., & Scanu, A. M. (1986). Physicochemical properties of apolipoprotein(a) and lipoprotein(a) derived from the dissociation of human plasma lipoprotein (a). *Journal of Biological Chemistry*, 261(19), 8712–8718.
- Frank S. L, Klisak I, Sparkes R. S, Mohandas T, Tomlinson J. E, McLean J. W, Lawn R. M, & Lusis A. J. (1988). The apolipoprotein(a) gene resides on human chromosome 6q26-27, in close proximity to the homologous gene for plasminogen. *Hum Genet.* Aug;79(4), 352-6. doi: 10.1007/BF00282175. PMID: 3410459.
- Galvano, F., Li Volti, G., Gazzolo, D., Frigiola, A., & Romano, C. (2010). The physiopathology of lipoprotein (a). *Frontiers in Bioscience*, S2, 866–875. <https://doi.org/10.2741/s75>
- Ganné, F., Vasse, M., Beaudoux, J. L., Peynet, J., François, A., Paysant, J., et al. (1999). Increased expression of u-PA and u-PAR on monocytes by LDL and Lp(a) lipoproteins—consequences for plasmin generation and monocyte adhesion. *Thrombosis and Haemostasis*, 81(4), 594–600. PMID: 10235446

- Grundy, S. M., Stone, N. J., Bailey, A. L., Beam, C., Birtcher, K. K., Blumenthal, R. S., et al. (2019). 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(24), e285–e350. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.002>
- Handhke, A., Viljoen, A., & Wierzbicki, A. S. (2021). Elevated Lipoprotein(a): Background, current insights, and future potential therapies. *Vascular Health Risk Management*, 17, 527–542. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S266244>
- Jawi M. M, Frohlich J. & Chan S. Y. (2020). Lipoprotein(a) the Insurgent: A New Insight into the Structure, Function, Metabolism, Pathogenicity, and Medications Affecting Lipoprotein(a) Molecule. *J Lipids*.;2020, 3491764. doi:10.1155/2020/3491764. PMID:32099678; PMCID:PMC7016456.
- Klezovitch, O., Edelstein, C., & Scanu, A. M. (2001). 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. *Journal of Biological Chemistry*, 276(50), 46864–46869. <https://doi.org/10.1074/jbc.M107943200>
- Klezovitch O, Edelstein C, Zhu L & Scanu A. M. (1998). Apolipoprotein(a) binds via its C-terminal domain to the protein core of the proteoglycan decorin. Implications for the retention of lipoprotein(a) in atherosclerotic lesions. *J Biol Chem.*; 273(37), 23856–65. doi:10.1074/jbc.273.37.23856. PMID:9726998.
- Koschinsky, M. L., & Boffa, M. B. (2022a). Oxidized phospholipid modification of lipoprotein(a): Epidemiology, biochemistry, and pathophysiology. *Atherosclerosis*, 349, 92–100. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.001>
- Koschinsky, M. L., & Boffa, M. B. (2022b). Lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *Biochemical Journal*, 481(19), 1277–1296. <https://doi.org/10.1042/BCJ20240037>
- Koschinsky, M. L., & Kronenberg, F. (2022). The long journey of lipoprotein(a) from cardiovascular curiosity to therapeutic target. *Atherosclerosis*, 349, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.017>
- Kreuzer J, Lloyd M. B, Bok D, Fless G. M, Scanu A. M, Lusis A. J, & Haberland M. E. (1994). Lipoprotein(a) displays increased accumulation compared with low-density lipoprotein in the murine arterial wall. *Chem Phys Lipids*;67–68:175–90. doi:10.1016/0009-3084(94)90137-6. PMID:8187212.
- Labudovic, D., Kostovska, I., Tosheska Trajkovska, K., Cekovska, S., Brezovska Kavrakova, J., & Topuzovska, S. (2019). Lipoprotein(a) – Link between Atherogenesis and Thrombosis. *Prague Medical Report*, 120(2–3), 39–51. <https://doi.org/10.14712/23362936.2019.9>
- Lampsas, S., Xenou, M., Oikonomou, E., et al. (2023). Lipoprotein(a) in atherosclerotic diseases: From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Molecules*, 28(3), 969. <https://doi.org/10.3390/molecules28030969>
- Leibundgut, G., Scipione, C., Yin, H., Schneider, M., Boffa, M. B., Green, S., et al. (2013). Determinants of binding of oxidized phospholipids on apolipoprotein(a) and lipoprotein(a). *Journal of Lipid Research*, 54(10), 2815–2830. <https://doi.org/10.1194/jlr.M040733>
- Liu, H., Fu, D., Luo, Y., et al. (2022). Independent association of Lp(a) with platelet reactivity in subjects without statins or antiplatelet agents. *Scientific Reports*, 12, 16609. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21121-7>
- Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., et al. (2020). 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*, 41(1), 111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- Maloberti, A., Fabbri, S., Colombo, V., Gualini, E., Monticelli, M., Daus, F., et al. (2022). Lipoprotein(a): Cardiovascular disease, aortic stenosis, and new therapeutic options. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(1), 170. <https://doi.org/10.3390/ijms24010170>
- Maranhão, R. C., Carvalho, P. O., Strunz, C. C., & Pileggi, F. (s.d.). (2014) Lipoproteína(a): Estrutura, metabolismo, fisiopatologia e implicações clínicas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 103 (1) • Jul 2014. <https://doi.org/10.5935/abc.20140101>
- Miles L. A, Fless G. M, Scanu A. M, Baynham P, Sebald M. T, Skocir P, et al. (1995). Interaction of Lp(a) with plasminogen binding sites on cells. *Thromb Haemost.* 1995;73(3), 458–65. PMID:7667829.
- Moser T. L, Enghild J. J, Pizzo S. V, & Stack M. S. (1993). The extracellular matrix proteins laminin and fibronectin contain binding domains for human plasminogen and tissue plasminogen activator. *J Biol Chem.*;268(25), 18917–23. PMID:8360181.
- Moreau, M., Brocheriou, I., Petit, L., Ninio, E., Chapman, M. J., & Rouis, M. (1999). Interleukin-8 mediates downregulation of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression in cholesterol-loaded human macrophages: relevance to stability of atherosclerotic plaque. *Circulation*, 99(3), 420–426. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.3.420>
- Nicholls, S. J. (2024). Therapeutic potential of lipoprotein(a) inhibitors. *Drugs*, 84(6), 637–643. <https://doi.org/10.1007/s40265-024-02046-z>
- Nicholls, S. J., Nissen, S. E., Fleming, C., Urva, S., Suico, J., Berg, P. H., et al. (2023). Muvalaplin, an oral small molecule inhibitor of lipoprotein(a) formation: A randomized clinical trial. *JAMA*, 330(11), 1042–1053. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.16503>
- Nordestgaard, B. G., Chapman, M. J., Ray, K., Borén, J., Andreotti, F., Watts, G. F., et al. (2010). Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: Current status. *European Heart Journal*, 31(23), 2844–2853. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq386>
- Nordestgaard, B. G., Tybjaerg-Hansen, A., & Lewis, B. (1992). Influx *in vivo* of low-density, intermediate-density, and very low-density lipoproteins into aortic intimas of genetically hyperlipidemic rabbits: Roles of plasma concentrations, extent of aortic lesion, and lipoprotein particle size as determinants. *Arteriosclerosis and Thrombosis*, 12(1), 6–18. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.12.1.6>
- Oikonomou, E., Theofilis, P., Lampsas, S., Katsarou, O., Kalogeras, K., Marinos, G., et al. (2022). Current concepts and future applications of non-invasive functional and anatomical evaluation of coronary artery disease. *Life (Basel)*, 12(11), 1803. <https://doi.org/10.3390/life12111803>

- Parish, S., Hopewell, J. C., Hill, M. R., Marcovina, S., Valdes-Marquez, E., Haynes, R., et al.; HPS2-THRIVE Collaborative Group. (2018). Impact of Apolipoprotein(a) Isoform Size on Lipoprotein(a) Lowering in the HPS2-THRIVE Study. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*, 11(2), e001696. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.117.001696>
- Paré, G., Çaku, A., McQueen, M., Anand, S. S., Enas, E., Clarke, R., et al. (2019). Lipoprotein(a) levels and the risk of myocardial infarction among 7 ethnic groups. *Circulation*, 139(11), 1472–1482. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034311>
- Pereira A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free e-book]. Editora UAB/NTE/UFSM.
- Raal, F. J., Kallend, D., Ray, K. K., Turner, T., Koenig, W., Wright, R. S., et al.; ORION-9 Investigators. (2020). Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*, 382(16), 1520–1530. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913805>
- Rand, M. L., Sangrar, W., Hancock, M. A., Taylor, D. M., Marcovina, S. M., Packham, M. A., et al. (1998). Apolipoprotein(a) enhances platelet responses to the thrombin receptor-activating peptide SFLLRN. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 18(9), 1393–1399. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.18.9.1393>
- Rath, M., Niendorf, A., Reblin, T., Dietel, M., Krebber, H. J., & Beisiegel, U. (1989). Detection and quantification of lipoprotein(a) in the arterial wall of 107 coronary bypass patients. *Arteriosclerosis Thrombosis*, 9(5), 579–592. <https://doi.org/10.1161/01.atv.9.5.579>
- Ray, K. K., Wright, R. S., Kallend, D., Koenig, W., Leiter, L. A., Raal, F. J., et al.; (2020). ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *New England Journal of Medicine*, 382(16), 1507–1519. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>
- Riessen R, Isner J. M, Blessing E, Loushin C, Nikol S & Wight T. N. (1994) Regional differences in the distribution of the proteoglycans biglycan and decorin in the extracellular matrix of atherosclerotic and restenotic human coronary arteries. *Am J Pathol.*;144(5):962–74. PMID:8178945; PMCID:PMC1887362.
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paul. Enferm.* 20(2). <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>.
- Salonen E. M., Jauhiainen M, Zardi L, Vaheri A, & Ehnholm C. (1989) Lipoprotein(a) binds to fibronectin and has serine proteinase activity capable of cleaving it. *EMBO J.*;8(13):4035–40. doi:10.1002/j.1460-2075.1989.tb08586.x. PMID:2531657; PMCID:PMC401578.
- Samaha, F. F., McKenney, J., Bloedon, L. T., Sasiela, W. J., & Rader, D. J. (2008). Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein alone or with ezetimibe in patients with moderate hypercholesterolemia. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, 5(8), 497–505. <https://doi.org/10.1038/ncpcardio1250>
- Santos, R. D., Raal, F. J., Catapano, A. L., Witztum, J. L., Steinhausen-Thiessen, E., & Tsimikas, S. (2015). Mipomersen, an antisense oligonucleotide to apolipoprotein B-100, reduces lipoprotein(a) in various populations with hypercholesterolemia: results of 4 phase III trials. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 35(3), 689–699. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304549>
- Scipione, C. A., Sayegh, S. E., Romagnuolo, R., Tsimikas, S., Marcovina, S. M., Boffa, M. B., & Koschinsky, M. L. (2015). Mechanistic insights into Lp(a)-induced IL-8 expression: A role for oxidized phospholipid modification of apo(a). *Journal of Lipid Research*, 56(12), 2273–2285. <https://doi.org/10.1194/jlr.M060210>
- Schmidt, K., Noureen, A., Kronenberg, F., & Utermann, G. (2016). Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *Journal of Lipid Research*, 57(8), 1339–1359. <https://doi.org/10.1194/jlr.R067314>
- Schnitzler, J. G., Hoogeveen, R. M., Ali, L., Prange, K. H. M., Waissi, F., van Weeghel, M., et al. (2020). Atherogenic Lipoprotein(a) Increases Vascular Glycolysis, Thereby Facilitating Inflammation and Leukocyte Extravasation. *Circulation Research*, 126(10), 1346–1359. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.316206>
- Schwartz, G. G., & Ballantyne, C. M. (2022). Existing and emerging strategies to lower Lipoprotein(a). *Atherosclerosis*, 349, 110–122. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.020>
- Seimon, T. A., Nadolski, M. J., Liao, X., Magallon, J., Nguyen, M., Feric, N. T., et al. (2010). Atherogenic lipids and lipoproteins trigger CD36-TLR2-dependent apoptosis in macrophages undergoing endoplasmic reticulum stress. *Cell Metabolism*, 12(5), 467–482. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.09.010>
- Shah, N. P., Pajidipati, N. J., McGarrah, R. W., Navar, A. M., Vemulapalli, S., Blazing, M. A., et al. (2020). Lipoprotein(a): An Update on a Marker of Residual Risk and Associated Clinical Manifestations. *American Journal of Cardiology*, 126, 94–102. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.03.043>
- Smith E. B. & Cochran S. (1990). Factors influencing the accumulation in fibrous plaques of lipid derived from low density lipoprotein. II. Preferential immobilization of lipoprotein(a) (Lp(a)). *Atherosclerosis.*;84(2–3):173–81. doi:10.1016/0021-9150(90)90088-z. PMID:2149268.
- Tsioulos, G., Kounatidis, D., Vallianou, N. G., et al. (2024). Lipoprotein(a) and atherosclerotic cardiovascular disease: Where do we stand? *International Journal of Molecular Sciences*, 25(6), 3537. <https://doi.org/10.3390/ijms25063537>
- Tsimikas, S., Gordts, P. L. S. M., Nora, C., Yeang, C., & Witztum, J. L. (2020). Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *European Heart Journal*, 41(24), 2275–2284. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz310>
- Tsimikas, S., Karwatowska-Prokopczuk, E., Gouni-Berthold, I., Tardif, J. C., Baum, S. J., Steinhausen-Thiessen, E., et al. (2020). Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*, 382(3), 244–255. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905239>
- Tsimikas, S. (2017). A test in context: Lipoprotein(a): Diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(6), 692–711. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.042>
- Tsimikas, S., Brilakis, E. S., Miller, E. R., McConnell, J. P., Lennon, R. J., Kornman, K. S., et al. (2005). Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*, 353(1), 46–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043175>

- Tsimikas, S. (2018). Lipoprotein(a): Novel insights from genomics and molecular biology. *Current Opinion in Lipidology*, 29(6), 528–536. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000552>
- van der Hoek Y. Y., Sangrar W, Côté G. P, Kastelein J. J, & Koschinsky M. L. (1994). Binding of recombinant apolipoprotein(a) to extracellular matrix proteins. *Arterioscler Thromb.*;14(11), 1792–8. doi:10.1161/01.atv.14.11.1792. PMID:7947605.
- van Dijk, R. A., Kolodgie, F., Ravandi, A., Leibundgut, G., Hu, P. P., Prasad, A., et al. (2012). Differential expression of oxidation-specific epitopes and apolipoprotein(a) in progressing and ruptured human coronary and carotid atherosclerotic lesions. *Journal of Lipid Research*, 53(12), 2773–2790. <https://doi.org/10.1194/jlr.P030890>
- Viney, N. J., van Capelleveen, J. C., Geary, R. S., Xia, S., Tami, J. A., Yu, R. Z., et al. (2016). Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): Two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet*, 388(10057), 2239–2253. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31492-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31492-3)
- Wilson, D. P., Jacobson, T. A., Jones, P. H., Koschinsky, M. L., McNeal, C. J., Nordestgaard, B. G., et al. (2019). Use of lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. *Journal of Clinical Lipidology*, 13(3), 374–392. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2019.02.004>
- Yahya, R., Berk, K., Verhoeven, A., Bos, S., van der Zee, L., Touw, J., et al. (2019). Statin treatment increases lipoprotein(a) levels in subjects with low molecular weight apolipoprotein(a) phenotype. *Atherosclerosis*, 289, 201–205. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.07.001>