

MAJ-DZIEDZIC, Monika, BRZOZOWSKA, Anna, SIKORA, Marcelina, ZARZYCKA, Marta, PLEWNIOK, Ines, DUBIEL, Jeremiasz, MAJ, Adrian, ŚMIETANA, Greta, WARNO, Martyna and KOZIK, Wiktor. The influence of lipoproteina(a) on cardio-vascular diseases. Journal of Education, Health and Sport. 2024;54:169-186. eISSN 2391-8306.  
<https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2024.54.013>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/47868>  
<https://zenodo.org/records/10540609>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 05.01.2024 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical culture sciences (Field of medical and health sciences); Health Sciences (Field of medical and health sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 05.01.2024 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2024; This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 07.01.2024. Revised: 17.01.2024. Accepted: 21.01.2024. Published: 21.01.2024.

## The influence of lipoprotein(a) on cardio-vascular diseases

### Wpływ stężenia lipoproteiny(a) na choroby sercowo-naczyniowe

1. Monika Maj-Dziedzic

Wojewódzki Szpital Zespolony in Kielce

Ul. Grunwaldzka 45, 25-736 Kielce

<https://orcid.org/0009-0002-6922-0813>

[majmonika1001@gmail.com](mailto:majmonika1001@gmail.com)

2. Anna Brzozowska

Provincial Hospital in Kielce

Ul. Grunwaldzka 45, 25-736 Kielce

<https://orcid.org/0009-0003-5406-3373>

[Brzozowskaa01@gmail.com](mailto:Brzozowskaa01@gmail.com)

3. Marcelina Sikora

University Clinical Hospital in Poznan

Ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

<https://orcid.org/0009-0002-3930-1276>

[sikorka.marcelina@gmail.com](mailto:sikorka.marcelina@gmail.com)

4. Marta Zarzycka

Provincial Specialist Hospital in Wrocław

Ul. Kamińskiego 73A, 51-124 Wrocław

<https://orcid.org/0009-0004-2416-1789>

[zarzycka.marta.julia@gmail.com](mailto:zarzycka.marta.julia@gmail.com)

5. Ines Plewniok

Provincial Hospital in Bielsko-Biała

Ul. Aleja Armii Krajowej 101, 43-316

<https://orcid.org/0009-0006-5211-5282>

[plewniokines@gmail.com](mailto:plewniokines@gmail.com)

6. Jeremiasz Dubiel

Wielospecjalistyczny Szpital Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej in  
Nowa Sól

Ul. Chałubińskiego 7 67-100 Nowa Sól

<https://orcid.org/0009-0008-9886-390X>

[aod.legolas@gmail.com](mailto:aod.legolas@gmail.com)

7. Adrian Maj

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie,

ul. Fryderyka Szopena 2, 35-055 Rzeszów, Poland

<https://orcid.org/0009-0004-8730-1072>

[adrian.w.maj@gmail.com](mailto:adrian.w.maj@gmail.com)

8. Greta Śmietana

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie,

ul. Fryderyka Szopena 2, 35-055 Rzeszów, Poland

<https://orcid.org/0000-0003-1223-7323>

[greta.smietana@gmail.com](mailto:greta.smietana@gmail.com)

9. Martyna Warno

District Health Centre in Malbork

Ul. 500-lecia 23, 82-200 Malbork

<https://orcid.org/0009-0000-2575-9118>

[martyna.warno@gmail.com](mailto:martyna.warno@gmail.com)

10. Wiktor Kozik

[Szpital Powiatowy. ZOZ](#)

[Krakowska 91, 39-200 Dębica, Poland](#)

<https://orcid.org/0009-0008-1831-3634>

[wiktor.kozik.pw@gmail.com](mailto:wiktor.kozik.pw@gmail.com)

## **Abstract**

### **Introduction**

The current evidence from 2022 published by European Atherosclerosis Society brings the importance of the level of lipoprotein(a) and its influence on the human health. Especially atherosclerotic cardio-vascular events such as myocardial infarction, heart failure, stroke, atherosclerosis are taken into account. They prove, that the associations between the level of Lp(a) is linear with the occurrence of cardio-vascular events. High level of Lp(a), may contribute to the aortic stenosis, cause has pro-inflammatory and pro-atherosclerotic properties. The newest finding demonstrate that Lp(a) has no link with venous thrombosis. Nonetheless, very low level of may contribute with type 2 diabetes.

It is recommended to measure the level of lipoprotein(a) at least once in adults to search the patients with higher value than norm. Even at low level of LDL, high Lp(a) is a risk factor for ASCVD. It brings the clinical importance of early detection of potential cardio-vascular diseases and introduction of management. The newest

statement form EAS also brings promising possibilities due to specific Lp(a)-lowering therapies is in phase II/III trials.

### **Aim of the study**

The following paper aims to present a review of the current knowledge about the influence of the level of Lp(a) on cardio-vascular disease and seeks to enhance knowledge and promote effective management of this prevalent condition.

The primary goal is to promote the current problem to health care workers with up-to-date information to facilitate early recognition of cardiovascular events.

### **Materials and methods**

This article presents the current state of knowledge of lipoprotein(a) found in various scientific articles.

The following English keywords and its Polish equivalents were used to search Google Scholar's medical databases: *lipoprotein(a)*, *cardio-vascular disease*, *cardiovascular risk*, *aortic stenosis*. The articles most pertinent to the subject have been chosen.

**Key words:** *lipoprotein(a)*, *cardiovascular risk*, *cardiovascular disease*, *aortic stenosis*

### **Definicja**

Lipoproteina(a) (Lp(a)) to cząsteczka białkowa występująca w osoczu krwi. Jest to rodzaj lipoproteiny złożonej, składająca się z białka i lipidów, podobnie jak lipoproteiny LDL (lipoproteina o niskiej gęstości), jednakże obok cząsteczki apoB100 , zawierają dodatkowo apolipoproteinę(a) (apo(a)). [1,4] Lp(a) jest produkowana w wątrobie i przede wszystkim odpowiada za transport cholesterolu i

trójglicerydów w organizmie. Właściwości aterogenne i prozapalne lipoproteiny(a) mogą skutkować odkładaniem się tłuszczu w naczyniach krwionośnych prowadząc do ich zwężenia. [3] W ten sposób doprowadzają do rozwoju chorób wieńcowych, miażdżycy, zawału serca czy udaru mózgu oraz ryzyka zwężenia zastawki aortalnej ze zwapnieniami. Zatem lipoproteina(a) jest uważana jako niezależny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

W 2022 r. EAS (European Atherosclerosis Society) uaktualniło wiedzę odnośnie roli Lp(a) w chorobie sercowo-naczyniowej oraz stenozы aortalnej. [18]

### **Genetyka, a stężenie Lp(a)**

Stężenie Lp(a) jest determinowana głównie genetycznie w ponad 90%, za co odpowiedzialne są warianty genu LPA. A dokładniej przez cząsteczkę apolipoproteiny(a), która w swojej strukturze zawiera różną, zmienną ilość powtórzeń domeny kringle IV-2. Oznaczenie małej ilości powtórzeń K-IV charakteryzuje się niewielkimi izoformami apolipoproteinami i wyraźnie wyższym stężeniem Lp(a). Znacząca zmienność kodowania ilości powtórzeń K-IV typ 2 generuje >40 białkowych izoform lipoproteiny(a) i determinuje medianę stężenia Lp. [5,6] Nosiciele małych izoform <22 domen kringle-IV mają pięciokrotnie wyższe stężenie Lp(a) od mediany, w porównaniu do tych, z dużymi izoformami >22 domen kringle IV. [1]

### **Wpływ pozagenetycznych czynników na stężenie Lp(a)**

Sama zmiana stylu życia oraz wysiłek fizyczny ma znikomy wpływ na obniżenie stężenia Lp(a), lecz dieta nisko węglowodanowa z nasyconymi kwasami tłuszczowymi może przyczynić się do jego obniżenia o ok. 10-15%. [7,8]

Również hormony wpływające na metabolizm lipidów, mogą wywierać wpływ na stężenie Lp. [9-13] Nadczynność tarczycy obniża stężenie Lp(a), lecz terapia lekami tyreostatycznymi lub leczenie radioaktywnym jodem może przyczyniać się do jej podwyższenia o ok. 20-25%. Natomiast niedoczynność tarczycy przyczynia się do podwyższenia stężenia lipoproteiny, a obniżenie o ok. 5-20% wiąże się z terapią substytucyjną. [9] Również ciąża dwukrotnie podwyższa poziom Lp(a) u kobiet. [11,12]. Warto zaznaczyć, że menopauza nie wywiera z kolei żadnego wpływu, a przyjmowanie hormonalnej terapii zastępczej może nawet obniżyć stężenie Lp o ok. 25%. [13]

Zaburzenia funkcji nerek mogą podwyższać poziom Lp(a) poprzez zwiększoną syntezę przez wątrobę, aktywowaną przez utracone białko w moczu (zespół nerczycowy), czy dializę otrzewnową. [14,15] Analogiczne, poprzez niewydolność wątroby i spadek syntezy, stężenie będzie niższe. [16] Natomiast w przypadku przeszczepu wątroby występuje zmiana na izoformy apo(a) dawcy, co wiąże się ze zmianą stężenia Lp(a). [17]

### **Ocena stężenia Lp(a) w badaniu laboratoryjnym**

Oznaczenie stężenia lipoproteiny(a) wykonuje się w osoczu lub surowicy, wyrażając wartości w mg/dl lub nmol/l.

Przyjmuje się następujące wartości odcięcia stężeń Lp(a):

- 1) <30 mg/dl (<75 nmol/l)- bez istotnego wpływu na ryzyko s-n
- 2) 30-50 mg/dl (75-125 nmol/l)- wpływ na ryzyko s-n interpretowany w kontekście nasilenia innych czynników ryzyka s-n
- 3) >50 mg/dl (125 nmol/l)- istotny wpływ na ryzyko s-n [4, 19]

W celu oznaczenia stężenia Lp(a) w osoczu lub surowicy pacjenta, używa się metod immunochemicznych- immuno-turbidymetrycznej, immunonefelometrycznej oraz różnych metod immunoenzymatycznych, w tym ELISA. Badania te mogą być łatwo dostępne i wykonywane rutynowo, lecz w związku z wpływem zmienności cząsteczek apo(a), przy porównywaniu wyników, należy oznaczenia wykonywać taką samą metodą. [62]

### **U kogo oceniać wartość Lp(a)?**

Wg najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, poziom Lp(a) powinien być oznaczany przynajmniej raz w życiu u każdej osoby. [18] Ponowne pomiary są zalecane pacjentom w celu oceny korzyści terapeutycznych leczenia. Ocena powinna być szczególnie przeprowadzona również w niżej wymienionych przypadkach:

- przedwczesna choroba s-n
- rodzinna hipercholesterolemia
- w rodzinie przedwczesna choroba s-n z wysokim stężeniem Lp(a)
- nawracająca choroba sercowo-naczyniowa pomimo leczenia statynami [62]

### **Profilaktyka pierwotna**

Podwyższony poziom Lp(a) wiąże się z powstawaniem chorób sercowo-naczyniowych o podłożu miażdżycowym, jak również ze zwężeniem zastawki aortalnej. [18]

W badaniu naukowym przeprowadzonym przez Aniruddh P Patel wraz z autorami pracy: „Lipoprotein[a] Concentrations and Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From a Large National Biobank”, ocenili wpływ stężenia Lp(a) na podatność na choroby sercowo-naczyniowe w grupie badanych 460 506 osób w średnim wieku. Podczas około 11 lat obserwacji, incydenty sercowo-naczyniowe wystąpiły u 22 401 (4,9%) badanych. Przeciętne stężenie lipoproteiny(a) wynosiła 19,6 nmol/L. Zależność pomiędzy stężeniem lipoproteiny(a), a chorobami sercowo-naczyniowymi o podłożu miażdżycowym, wzrastała liniowo. [20]

Poziom Lp(a) powyżej 75tego centyla oznaczał wzrost ryzyka stenozy aortalnej i zawału serca, podczas gdy wyższy poziom (>90centyla) wiązał się z ryzykiem niewydolności serca. [21] Ryzyko zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych lub udaru niedokrwienego zwiększało się, gdy poziom Lp(a) był bardzo wysoki (>95 centyla). [22-24]

### **Profilaktyka wtórna**

W profilaktyce wtórnej, podwyższony poziom Lp(a) związany jest z podwyższonym ryzykiem poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE- major adverse cardiovascular events), definiowanych jako połączenie udaru mózgu, niezakończonego zgonem zawału mięśnia sercowego oraz śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych. [25] W przeprowadzonych badaniach naukowych i literaturze jest duża różnorodność między nimi z brakiem jednoznacznego stanowiska. [26, 29]

Badanie przeprowadzone przez John J. Albers PhD, April Slee MS, Kevin D. O'Brien MD: Relationship of Apolipoproteins A-1 and B, and Lipoprotein(a) to Cardiovascular Outcomes: The AIM-HIGH Trial (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglyceride and Impact on Global Health

Outcomes) polegało na ocenie zależności pomiędzy wpływem statyn na obniżenie stężenia LDL, a stężeniem Lp(a) oraz ich wpływem na zdarzenia sercowo-naczyniowe. Wynik badania pokazał, że pomimo obniżenia poziomu LDL poprzez leczenie statyną, wysoki poziom Lp(a) nadal przyczynia się do składowych ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Aczkolwiek rezultaty te są sprzeczne z wcześniejszym badaniem odnośnie leczenia hipercholesterolemii rodzinnej, w której wykazano znaczny wpływ poziomu LDL, Lp(a), a występowaniem choroby niedokrwiennej serca i jej progresji. Podczas terapii lekami hipolipemizującymi osiągając obniżenie poziomu LDL, ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych malało, a stężenie Lp(a) zostawało już bez znaczenia i nie stanowiło niezależnego czynnika ryzyka i progresji. [27]

W „Copenhagen General Population study” ryzyko incydentu MACE była wyższa, gdy Lp(a) osiągnęła stężenie  $\geq 50$  mg/dL vs  $<10$  mg/dL, nawet jeśli poziom LDL-C był  $<70$  mg/dl. Badanie AIM-HIGH pokazało, że ok. 90% wyższe ryzyko dla MACE występuje wtedy, gdy stężenie Lp(a) jest  $>75$ centyla ( $>125$  nmol/L) vs niższe stężenie Lp(a) z niskim LDL-D (ok. 65 mg/dL). [30]

Dodatkowo, w meta-analizie: Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials, przeprowadzonej na 29 069 badanych, udowodniono, że nawet pomimo leczenia pacjentów statynami w grupie badanych z podwyższonym stężeniem Lp(a), ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych jest wprost proporcjonalne, niezależne i wzrasta liniowo. [28]

### **Lp(a) a stenoza aortalna**

W meta-analizie z 2013r. „ Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis” [31] oraz innych licznych badaniach [32-40] , wykazano wpływ genu LPA, a konkretniej wariantu rs10455872 , na zwiększone ryzyko stenozy aortalnej. Wysokie stężenie Lp(a) również wiąże się zarówno z mikro, jak i z makro-kalcyfikacją płatków zastawki aortalnej, szczególnie u młodych zdrowych osób (45-54 lata). [41-42] Wysokie stężenie Lp(a) powyżej 80 centyla powodowało szybszą progresję stenozy, kończącym się wczesną wymianą zastawki aortalnej lub zgonem. [41, 43]



## **Lp(a) a inne choroby sercowo-naczyniowe**

Badania wskazują również na wpływ wysokiego stężenia Lp(a), na ryzyko udaru mózgu. W pracy naukowej ARIC oraz w dużym randomizowanym badaniu Mendalish stężenie Lp(a) i genotypu LPA było związane z ryzykiem udaru z przyczyn poza sercowych. [44,45]

W dodatku w badaniu BIOSIGNAL wykazano, że Lp(a) >100 nmol/L przyczyniała się do powstania nawracających udarów niedokrwiennych oraz innych zdarzeń mózgowo-naczyniowych, głównie z dużych tętnic głównie LAA (uszko prawego przedsionka) i nie jest związana z migotaniem przedsionków. [46] Może to wyjaśniać fakt, dlaczego podwyższony poziom Lp(a) jest bardziej znaczącym czynnikiem ryzyka dla osób poniżej 60 r.ż.[46-48]

## **Lp(a) a choroba zakrzepowa**

W związku z podobieństwem homologicznym Lp(a) do plazminogenu, zwiększone ryzyko choroby zakrzepowej było dyskusyjne wśród naukowców. Michael B Boffa w badaniu in vitro zaznaczył, że hipotetyczne upośledzenie fibrynolizy poprzez zaburzenie struktury fibryny i mniejszą jej przepuszczalność oraz zwiększoną agregację płytek, mogłoby skutkować zwiększonym ryzykiem choroby zakrzepowozatorowej. [49] Jednak w badaniu obserwacyjnym autorstwa Børge G Nordestgaard i Anne Langsted udowodniono, że jedynie bardzo wysokie stężenie Lp(a) powyżej 95 centyla minimalnie podwyższało ryzyko choroby zakrzepowej. [50]

## **Poziom Lp(a) a cukrzyca**

W artykule autorstwa Samia Mora i wsp. oraz innych licznych badań naukowych ubiegłej dekady dotyczących wpływu stężenia Lp(a) na ryzyko rozwoju cukrzycy typu II, jednoznacznie stwierdzono, że jej niski poziom wiąże się z rozwojem w/w jednostki chorobowej. [51]

Dodatkowo w badaniu przekrojowym Lin Ding w populacji 10 122 uczestników-Chińczyków w wieku od 40 r.ż. jasno stwierdziła, że niski poziom Lp(a) zwiększa ryzyko stanu przedcukrzycowego, insulinooporności oraz hiperinsulinemii. [52]

Mechanizm za to odpowiedzialny nie jest do końca znany.

## Leczenie

Dotychczas brak jest konkretnego leku dedykowanego podwyższonemu poziomowi Lp(a). Wg najnowszych wytycznych European Atherosclerosis Society z 2022r. kluczem jest intensywnie leczenie pozostałych czynników ryzyka dla chorób sercowo-naczyniowych, spójnych z wytycznymi, tak by generalnie zminimalizować istniejące ryzyko. Istotne zatem jest obniżenie poziomu LDL-C poprzez leki hipolepemizujące jak statyny, lub w przypadku braku poprawy, dołączenie ezetymibu. Statyny mogą nieznacznie podwyższać poziom Lp(a), lecz mimo tego, nie należy przerywać ich stosowania, gdyż korzyści z ich terapii są bardzo istotne dla zapobiegania miażdżycy. Również należy kontrolować ciśnienie tętnicze, a nadciśnienie tętnicze leczyć poprzez leki hipotensyjne oraz utrzymywać poziom glukozy w normie. Korzystnie wpływają także czynniki takie jak: umiarkowany wysiłek fizyczny, zdrowa dieta czy redukcja stresu. [18]

W pracy naukowej autorstwa Michelle L O'Donoghue badano wpływ inhibitorów PCSK9 na obniżenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Wykazano, że im wyższe stężenie Lp(a), tym większa była redukcja tego ryzyka, co wiązało się dla tych pacjentów z dużą korzyścią terapeutyczną. [53] W badaniu FOURIER przy stężeniu Lp(a) >50 mg/dL zminimalizowano ryzyko o 2,41%, vs, Lp(a)<50 mg/dL o 1,41%. [53] ODDYSSEY outcomes jest kolejnym badaniem ukazującym pozytywny wpływ

inhibitorów PCSK9, gdzie przy stężeniu Lp(a) >60 mg/dL, całkowite ryzyko zostało obniżone o 3,7% vs Lp(a) >60 mg/dL o 0,5%. [54] Pomimo tego, inhibitory PCSK9 nie zostały zarejestrowane jako leki obniżające poziom Lp(a).

Niacyna, znana jako witamina B3, nie uzyskała rekomendacji w leczeniu, gdyż w dwóch niezależnych badaniach naukowych nie uzyskała pozytywnego wpływu na obniżenie stężenia lipoproteiny. [55,56] Stosowanie aspiryny również nie wykazało korzyści. [57]

Małe interferujące RNA (siRNA) we wstępnych badaniach przynoszą obiecujące rezultaty w obniżaniu stężenia Lp(a). Hamują one wątrobową produkcję apolipoproteiny, składową lipoproteiny. [58] Takim lekiem jest np. Olpasiran, który został użyty w badaniu Michelle L. O'Donoghue. Wykazano w nim istotne obniżenie lipoproteiny u pacjentów z chorobą sercowo- naczyniową o ok. 71-97%. [59] Innym lekiem istotnie wpływającym na Lp(a) jest Pelacarsen obniżający jej stężenie o 98% oraz AKCEA-APO(a)-LRx, o 81%. [60,61]

## **Wnioski**

Kluczowe wnioski ogłoszone przez EAS (European Atherosclerosis Society) w 2022r. w kontekście lipoproteiny(a).

Według najnowszych wytycznych z 2022 wydanych przez European Atherosclerosis Society lipoproteina(a) stała się ważnym parametrem i niezależnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych o podłożu

miażdżycowym, takich jak zwał mięśnia sercowego, niewydolność serca, miażdżyca, udar niedokrwienny. Nową jednostką chorobową, do której Lp(a) również się przyczynia, jest stenoza zastawki aortalnej o podłożu miażdżycowym. Jednocześnie wykluczono, aby Lp(a) miała wpływ na zakrzepicę żylną i upośledzała fibrynolizę. Z kolei niskie stężenie Lp(a) jest uważany jako czynnik ryzyka rozwoju cukrzycy typu II.

Według rekomendacji co najmniej raz z życia u każdego dorosłego powinno ocenić się poziom Lp(a) co najmniej raz w życiu.

Wg najnowszych wytycznych z 2022r., leczenie pacjentów z podwyższonym poziomem stężenie Lp(a) kładzie nacisk na redukcję innych czynników chorób sercowo-naczyniowych, gdyż aktualne leki mogące obniżyć Lp(a) są w trakcie II/III fazy badań klinicznych.

#### **Author's contribution**

For full transparency , all submitted manuscripts must include an Author Contribution Statement stating the work of each author. For research articles with multiple authors, a short paragraph must be provided stating their individual contributions.

The following statements should be used: Conceptualization, Monika Maj-Dziedzic and Anna Brzozowska methodology, Martyna Warno and Ines Plewniok ; check, Marcelina Sikora ;formal analysis, Adrian Maj ; investigation, Marta Zarzycka; resources, Jeremiasz Dubiel; data curation, Ines Plewniok and Adrian Maj; writing- rough preparation, Monika Maj-Dziedzic; writing-review and editing, Greta Śmietana; supervision, Wiktor Kozik; project administration, Martyna Warno; All authors have read and agreed with the published version of the manuscript.

#### **Disclosure**

The authors report no conflicts of interest for this work.

#### **References:**

1. <https://empendium.com/manualmibe/tratado/chapter/B76.I.B.3.13>.
2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36007992/>
3. Børge G Nordestgaard i wsp. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status.; DOI: 10.1093/eurheartj/ehq386

4. [https://en.wikipedia.org/wiki/Lipoprotein\(a\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Lipoprotein(a))
5. F Kronenberg , G Utermann. Lipoprotein(a): resurrected by genetics, DOI: 10.1111/j.1365-2796.2012.02592.x
6. Pia R Kamstrup. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease DOI: 10.1093/clinchem/hvaa247
7. Carol A Derby , Sybil L Crawford, Richard C Pasternak, Maryfran Sowers, Barbara Sternfeld, Karen A Matthews Lipid changes during the menopause transition in relation to age and weight: the Study of Women's Health Across the Nation DOI: 10.1093/aje/kwp043
8. Enkhmaa B, Petersen KS , Kris-Etherton PM , Berglund L. Diet and Lp(a): does dietary change modify residual cardiovascular risk conferred by Lp(a)? *Nutrients* 2020 ;12:2024
9. Anupam Kotwal Tiffany Cortes, Natalia Genere i wsp. Treatment of Thyroid Dysfunction and Serum Lipids: A Systematic Review and Meta-analysis DOI: 10.1210/clinem/dgaa672
10. S Edén , O Wiklund, J Oscarsson, T Rosén, B A Bengtsson. Growth hormone treatment of growth hormone-deficient adults results in a marked increase in Lp(a) and HDL cholesterol concentrations DOI: 10.1161/01.atv.13.2.296
11. R Zechner, G Desoye, M O Schweditsch, K P Pfeiffer, G M Kostner. Fluctuations of plasma lipoprotein-A concentrations during pregnancy and post partum DOI: 10.1016/0026-0495(86)90150-2
12. N Sattar , P Clark, I A Greer, J Shepherd, C J Packard. Lipoprotein (a) levels in normal pregnancy and in pregnancy complicated with pre-eclampsia DOI: 10.1016/s0021-9150(99)00296-8
13. S R Salpeter , J M E Walsh, T M Ormiston, E Greyber, N S Buckley, E E Salpeter. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women DOI: 10.1111/j.1463-1326.2005.00545.x
14. Florian Kronenberg. Causes and consequences of lipoprotein(a) abnormalities in kidney disease DOI: 10.1007/s10157-013-0875-8
15. Jemma C Hopewell, Richard Haynes , Colin Baigent. The role of lipoprotein (a) in chronic kidney disease DOI: 10.1194/jlr.R083626

16. J Feely, M Barry, P W Keeling, D G Weir, T Cooke. Lipoprotein(a) in cirrhosis  
DOI: 10.1136/bmj.304.6826.545
17. H G Kraft, H J Menzel, F Hoppichler, W Vogel, G Utermann. Changes of genetic apolipoprotein phenotypes caused by liver transplantation. Implications for apolipoprotein synthesis DOI: 10.1172/JCI113849
18. Florian Kronenberg i wsp. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement.
19. Medycyna praktyczna-
20. Aniruddh P Patel I wsp. Lp(a) (Lipoprotein[a]) Concentrations and Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From a Large National Biobank doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315291. Epub 2020 Oct 29.
21. Pia R Kamstrup, Børge G Nordestgaard. Elevated Lipoprotein(a) Levels, LPA Risk Genotypes, and Increased Risk of Heart Failure in the General Population DOI: 10.1016/j.jchf.2015.08.006
22. Anne Langsted, Pia R Kamstrup, Børge G Nordestgaard. High lipoprotein(a) and high risk of mortality DOI: 10.1093/eurheartj/ehy902
23. Anne Langsted, Børge G Nordestgaard, Pia R Kamstrup. Elevated Lipoprotein(a) and Risk of Ischemic Stroke DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.524
24. Sebat Erqou, Stephen Kaptoge i wsp. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality Emerging Risk Factors Collaboration; DOI: 10.1001/jama.2009.1063
25. Major adverse cardiovascular events - Wikipedia
26. Michael B Boffa, Saverio Stranges, Neil Klar, Patrick M Moriarty, Gerald F Watts, Marlys L Koschinsky. Lipoprotein(a) and secondary prevention of atherothrombotic events: A critical appraisal DOI: 10.1016/j.jacl.2018.08.012
27. John J Albers, April Slee, i wsp. Relationship of apolipoproteins A-1 and B, and lipoprotein(a) to cardiovascular outcomes: the AIM-HIGH trial (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes) DOI: 10.1016/j.jacc.2013.06.051
28. Peter Willeit, Paul M Ridker, Paul J Nestel, i wsp. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events:

- individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31652-0
- 29.**Michelle O'Donoghue, MD MPH David A. Morrow, MD MPH Sotirios Tsimikas, MD Sarah Sloan, i wsp. Lipoprotein (a) For Risk Assessment in Patients with Established Coronary Artery Disease DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.042
- 30.**Christian M Madsen , Pia R Kamstrup , Anne Langsted , Anette Varbo , Børge G Nordestgaard Lipoprotein(a)-Lowering by 50 mg/dL (105 nmol/L) May Be Needed to Reduce Cardiovascular Disease 20% in Secondary Prevention: A Population-Based Study DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.312951
- 31.**George Thanassoulis, Catherine Y Campbell, David S Owens. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis DOI: 10.1056/NEJMoa1109034
- 32.**Pia R Kamstrup, Anne Tybjærg-Hansen, Børge G Nordestgaard. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.038
- 33.**Benoit J Arsenault , S Matthijs Boekholdt , Marie-Pierre Dubé i wsp. Lipoprotein(a) levels, genotype, and incident aortic valve stenosis: a prospective Mendelian randomization study and replication in a case-control cohort DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000400
- 34.**R Vongpromek , S Bos , G-J R Ten Kate, R Yahya i wsp. Lipoprotein(a) levels are associated with aortic valve calcification in asymptomatic patients with familial hypercholesterolaemia DOI: 10.1111/joim.12335
- 35.**Romain Capoulade, Kwan L Chan, Calvin Yeang i wsp. Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), and Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis DOI: 10.1016/j.jacc.2015.07.020
- 36.**Anne Langsted, Børge G Nordestgaard, Marianne Benn i wsp. PCSK9 R46L Loss-of-Function Mutation Reduces Lipoprotein(a), LDL Cholesterol, and Risk of Aortic Valve Stenosis DOI: 10.1210/jc.2016-1206
- 37.**Benjamin J Cairns, Sean Coffey, Ruth C Travis i wsp. A Replicated, Genome-Wide Significant Association of Aortic Stenosis With a Genetic Variant for Lipoprotein(a): Meta-Analysis of Published and Novel Data DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026103

- 38.** Hao Yu Chen, Line Dufresne, Hannah Burr i wsp. Association of LPA Variants With Aortic Stenosis: A Large-Scale Study Using Diagnostic and Procedural Codes From Electronic Health Records DOI: 10.1001/jamacardio.2017.4266
- 39.** Nicolas Perrot, Sébastien Thériault, Christian Dina i wsp. Genetic Variation in LPA, Calcific Aortic Valve Stenosis in Patients Undergoing Cardiac Surgery, and Familial Risk of Aortic Valve Microcalcification DOI: 10.1001/jamacardio.2019.1581
- 40.** Jing Cao, Brian T Steffen, Matthew Budoff, Wendy S Post i wsp. Lipoprotein(a) Levels Are Associated With Subclinical Calcific Aortic Valve Disease in White and Black Individuals: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.306683
- 41.** Despres AA, Perrot N, Poulin A, Tastet L, Shen M, Chen H Yet al. Lipoprotein(a), oxidized phospholipids, and aortic valve microcalcification assessed by <sup>18</sup>F-sodium fluoride positron emission tomography and computed tomography. *CJC Open*, 2019;1:131–140
- 42.** Yannick Kaiser, Nick S Nurmohamed, Jeffrey Kroon i wsp. Lipoprotein(a) has no major impact on calcification activity in patients with mild to moderate aortic valve stenosis DOI: 10.1136/heartjnl-2021-319804
- 43.** Kang H Zheng, Sotirios Tsimikas, Tania Pawade i wsp. Lipoprotein(a) and Oxidized Phospholipids Promote Valve Calcification in Patients With Aortic Stenosis DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.070
- 44.** Konstantinos N. Aronis, Di Zhao, Ron C. Hoogeveen, Alvaro Alonso i wsp. Associations of Lipoprotein(a) Levels With Incident Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: The ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) Study, <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007372>
- 45.** Yuesong Pan, Hao Li, Yilong Wang, Xia Meng, Yongjun Wang. Causal Effect of Lp(a) [Lipoprotein(a)] Level on Ischemic Stroke and Alzheimer Disease: A Mendelian Randomization Study DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.026872
- 46.** Markus Arnold, Juliane Schweizer, Christos T Nakas i wsp. Lipoprotein(a) is associated with large artery atherosclerosis stroke aetiology and stroke recurrence among patients below the age of 60 years: results from the BIOSIGNAL study DOI: 10.1093/eurheartj/ehab081



- 47.**Børge G Nordestgaard, Anne Langsted. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology DOI: 10.1194/jlr.R071233
- 48.**Alexander H Nave, Kristin S Lange, Christopher O Leonards i wsp. Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic stroke: a meta-analysis DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.021
- 49.**Michael B Boffa. Beyond fibrinolysis: The confounding role of Lp(a) in thrombosis DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.009
- 50.**Børge G Nordestgaard, Anne Langsted. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology DOI: 10.1194/jlr.R071233
- 51.**Samia Mora, Pia R Kamstrup, Nader Rifai, Børge G Nordestgaard, Julie E Buring, Paul M Ridker Lipoprotein(a) and risk of type 2 diabetes DOI: 10.1373/clinchem.2010.146779
- 52.**Lin Ding, An Song, Meng Dai, Min Xu, Wanwan Sun, Baihui Xu , Jichao Sun i wsp. Serum lipoprotein (a) concentrations are inversely associated with T2D, prediabetes, and insulin resistance in a middle-aged and elderly Chinese population DOI: 10.1194/jlr.P049015
- 53.**Michelle L O'Donoghue. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk i wsp. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184
- 54.**Michael Szarek i wsp. Lipoprotein(a) lowering by alirocumab reduces the total burden of cardiovascular events independent of low-density lipoprotein cholesterol lowering: ODYSSEY OUTCOMES trial DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa649
- 55.**William E Boden, Jeffrey L Probstfield, Todd Anderson, Bernard R Chaitman, Patrice Desvignes-Nickens i wsp. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy AIM-HIGH Investigators; DOI: 10.1056/NEJMoa1107579
- 56.**Martin J Landray, Richard Haynes, Jemma C Hopewell, Sarah Parish i wsp. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients HPS2-THRIVE Collaborative Group; DOI: 10.1056/NEJMoa1300955

- 57.** Daniel I Chasman , Dov Shiffman, Robert Y L Zee i wsp. Polymorphism in the apolipoprotein(a) gene, plasma lipoprotein(a), cardiovascular disease, and low-dose aspirin therapy DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.019
- 58.** Potential Causality and Emerging Medical Therapies for Lipoprotein(a) and Its Associated Oxidized Phospholipids in Calcific Aortic Valve Stenosis Sotirios Tsimikas DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313864
- 59.** Small Interfering RNA to Reduce Lipoprotein(a) in Cardiovascular Disease Michelle L. O'Donoghue, M.D., M.P.H., Michelle L O'Donoghue, Robert S Rosenson, Baris Gencer, J Antonio G López , Norman E Lepor , Seth J Baum , Elmer Stout , Daniel Gaudet, Beat Knusel , Julia F Kuder, Xinhui Ran, Sabina A Murphy, Huei Wang, You Wu , Helina Kassahun, Marc S Sabatine; OCEAN(a)-DOSE Trial Investigators
- 60.** Calvin Yeang, Ewa Karwatowska-Prokopczuk, Fei Su i wsp. Effect of Pelacarsen on Lipoprotein(a) Cholesterol and Corrected Low-Density Lipoprotein Cholesterol DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.032
- 61.** Sotirios Tsimikas , Ewa Karwatowska-Prokopczuk, Ioanna Gouni-Berthold Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease AKCEA-APO(a)-LRx Study Investigators DOI: 10.1056/NEJMoa1905239
- 62.** Maciej Banach, Paweł Burchardt, Krzysztof Chlebus i wsp. Wytyczne PTL/KLRwP/PTK/PTDL/PTD/PTNT Diagnostyki i Leczenia Zaburzeń Lipidowych w Polsce 2021