

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AGUDA SECUNDÁRIA À DOENÇA TRIARTERIAL CORONARIANA GRAVE EM INDIVÍDUO JOVEM E ALTERAÇÃO DA LIPOPROTEÍNA A

ACUTE HEART FAILURE SECONDARY TO SEVERE THREE-VESSEL CORONARY ARTERY DISEASE IN A YOUNG INDIVIDUAL AND ALTERATION OF LIPOPROTEIN A

FERNANDO ARAUJO CINTRA CANEDO¹, LARISSA XAVIER ALVES DE OLIVEIRA¹, PAULA CHIAVENATO MARÇAL¹, MARCOS PINTO PERILLO FILHO¹, MAX WEYLER NERY¹, GIULLIANO GARDENGHI^{1,2,3}

RESUMO

A doença arterial coronariana aterosclerótica é pontuada como a principal causa de insuficiência cardíaca aguda e crônica no mundo. Quando avaliamos a fundo os fatores de risco modificáveis e não modificáveis para aterosclerose, nos deparamos com escores de risco cardiovascular global, que delimitam metas preventivas e posteriormente terapêuticas, com o objetivo de reduzir a morbimortalidade por doenças cardiovasculares. O presente relato de caso nos evidencia uma doença coronariana grave, com aterosclerose difusa, em um paciente com escore de risco global baixo e alteração de lipoproteína A (LpA), levantando questionamentos sobre o aprimoramento de medidas para reestratificação global de risco cardiovascular.

PALAVRAS-CHAVE: ATHEROSCLEROSE; FISIOPATOLOGIA; INFARTO DO MIOCÁRDIO; INSUFICIÊNCIA CARDÍACA; LIPOPROTEÍNA(A)

ABSTRACT

Atherosclerotic coronary artery disease is ranked as the leading cause of acute and chronic heart failure in the world. When we thoroughly evaluate the modifiable and non-modifiable risk factors for atherosclerosis, we are faced with global cardiovascular risk scores, which delimit preventive and later therapeutic goals, with the objective of reducing morbidity and mortality from cardiovascular diseases. The present case report shows us a severe coronary disease, with diffuse atherosclerosis, in a patient with a low global risk score and alteration of lipoprotein A (LpA), raising questions about the improvement of measures for global reclassification of cardiovascular risk.

KEYWORDS: ATHEROSCLEROSIS; HEART FAILURE; LIPOPROTEIN(A); MYOCARDIAL INFARCTION; PATHOPHYSIOLOGY

INTRODUÇÃO

Apesar dos avanços significativos no diagnóstico e terapia das doenças cardiovasculares (DCV), indivíduos continuam experimentando infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença arterial periférica e necessidade de revascularização. Os avanços na identificação de fatores de risco modificáveis para DCV, incluindo tabagismo, hipertensão, dislipidemias, diabetes mellitus e obesidade, permitiram o desenvolvimento de diretrizes baseadas em evidências, com terapias médicas e de revascularização, que contribuíram para redução de mortalidade cardiovascular. No entanto, apesar dos avanços, 40% de todas as mortes são atribuídas às DCV. Além

disso, apenas 20 a 30% dos pacientes se beneficiam de terapias, e mais eventos ocorrem em pacientes que estão sob terapia ativa do que em prevenção. Estas observações sugerem a presença adicional de fatores de risco modificáveis que contribuem para o risco cardiovascular^{1,2}.

Dentre estes fatores de risco, há um destaque recente no cenário aterogênico das dislipidemias envolvendo a lipoproteína A (LpA), semelhante à LDL pela composição lipídica e proteica. As dislipidemias podem ser divididas em quatro categorias clínicas: elevação de LDL, redução de HDL, elevação de triglicérides e, por fim, elevação de LpA. Atualmente, sabe-se que uma elevação isolada de apolipoproteína B-100 (apoB), a qual contém lipoproteínas

1. Hospital ENCORE, Aparecida de Goiânia-GO, Brasil.

2. Hospital de Urgências de Goiás, Goiânia-GO, Brasil.

3. Clínica de Anestesia (CLIANEST), Goiânia-GO, Brasil.

ENDEREÇO

GIULLIANO GARDENGHI

Clianest, R. T-32, 279 - St. Bueno, Goiânia - GO, 74210-210

Telefone: +55 (62) 3604-1100

E-mail: ggardenghi@encore.com.br

(LDL, VLDL e LpA), pode casualmente associar-se a um aumento de risco cardiovascular. Em contraste, genes que elevam HDL ou drogas que aumentam sua concentração, não promovem redução de risco. A principal diferença da LpA para a LDL está na presença da glicoproteína apoA ligada à apoB-100^{3,4}. Os níveis séricos de LpA variam entre populações e são determinados por fatores genéticos. São considerados normais valores séricos até 30 mg/dL, exceto na raça negra, que apresenta em condições normais valores muito mais elevados dessa lipoproteína. A apoA é muito semelhante à molécula do plasminogênio. Estudos *in vitro* demonstraram que a LpA, em níveis elevados compete com algumas funções do plasminogênio na cascata da coagulação e fibrinólise e, assim, pode ter propriedades trombogênicas. Por ser semelhante à partícula de LDL, a LpA também possui potencial aterogênico. Estudos epidemiológicos evidenciaram que taxas elevadas de LpA se associaram ao aumento da incidência de doença cardiovascular aterosclerótica, especialmente em doentes com menos de 60 anos de idade. Além disso, partículas de LpA foram encontradas na íntima arterial, particularmente em associação com a placa aterosclerótica^{5,6}.

Perante este processo aterogênico, destaca-se a doença arterial coronariana, servindo pelo substrato isquêmico como a principal causa de insuficiência cardíaca (IC) aguda e crônica no mundo. A IC aguda é umas das principais causas de internação hospitalar no Brasil e no mundo e está relacionada a um aumento da mortalidade e da necessidade de reinternação em curto e longo prazos. Quando todo esse processo aterosclerótico e subsequente disfunção cardíaca é deflagrada em pacientes jovens e aparentemente sem fatores de risco, avaliados por escores de risco cardiovascular global como baixo/intermediário, questionamentos sobre medidas e rastreios adicionais – assim como a mensuração de LpA – é colocada em pauta com o objetivo de reestratificação de risco e mudança nas abordagens preventivas e terapêuticas^{7,8}.

O presente relato descreve um paciente jovem, sem fatores de risco prévios (hipertensão, diabetes, dislipidemia, história familiar, obesidade e tabagismo), com IC aguda e doença coronariana aterosclerótica grave, crônica, triarterial, que se enquadraria previamente em escores de risco baixo para doença cardiovascular, apresentando na investigação valor elevado de LpA.

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Urgências de Goiânia, vinculado à Plataforma Brasil, aprovou o presente estudo (CAAE: 85497418.2.0000.0033).

RELATO DE CASO

Paciente masculino, 42 anos, branco, casado, natural e residente de Goiânia-GO, representante comercial, IMC 29,62 Kg/m², procurou a emergência no dia 07/05/2022 relatando há três semanas quadro de dispneia aos mínimos esforços, com ortopneia e dispneia paroxística noturna, além de inchaço em membros inferiores até região de terço médio das pernas. Paciente negou dor torácica no período,

tosse, febre e não apresentava queixas urinárias. Referia há 30 dias quadro de diarreia, sem sangue ou pus, sem febre associada e sem dor abdominal, com média de quatro a cinco episódios no período, não associada a prostração.

Foi atendido no pronto socorro sem sinais de desidratação, com congestão sistêmica, com leve dispneia e frequência respiratória de 19 ipm, saturando 96% ao ar ambiente, estertores pulmonares até terço médio, bilateral, estável, com pressão arterial de 110 x 83 mmHg, boa perfusão periférica, consciente, e com edema em membros inferiores. Realizado na admissão eletrocardiograma, que evidenciou ritmo sinusal, com frequência cardíaca de 98 bpm, complexo QRS de baixa amplitude no plano frontal, progressão lenta da onda R no plano horizontal, atraso no final da ativação ventricular pelo ramo direito e alterações difusas da repolarização ventricular (Figura 1).



Figura 1 - Eletrocardiograma 07/05/2022

Dosada troponina ultrasensível, com valor de 49,26 ng/L (valor de referência < 14 ng/L). Paciente foi internado com diureticoterapia e solicitado ecocardiograma transtorácico assim como ressonância magnética cardíaca para avaliação de provável miocardite.

Paciente negava comorbidades prévias, referia etilismo apenas social, aos finais de semana, de leve intensidade. Negou diabetes, hipertensão arterial, dislipidemia e história prévia de trombose. Sem história familiar de doença arterial coronariana precoce e morte súbita, assim como trombofilias em parentes. Relatava ausência de atividade física (sedentarismo), porém ativo pela profissão, e referia tabagismo esporádico, aos finais de semana, por apenas um ano (2019). Paciente com sobrepeso e circunferência abdominal de 109 cm, sem estigmas de hepatopatia crônica e de etilismo crônico. Hábito alimentar não saudável.

No dia 08/05/2022 realizou tomografia computadorizada de tórax, que evidenciou pequeno derrame pleural à direita, com atelectasia compressiva sobre o parênquima pulmonar adjacente e aumento das câmaras cardíacas esquerdas. No mesmo dia prosseguiu com exames séricos, com nova troponina de 40,20 ng/L e função renal dentro da normalidade (creatinina 1,4 mg/dL e uréia 41 mg/dL). Hemograma com leucócitos de 15900 /μL, hemoglobina

15 g/dL, hematócrito 44,3%, plaquetas 219.000 / μ L, proteína C reativa 22,7 mg/L, VHS 10 mm/h, d dímero 1985 ng/mL, ck-mb 18,8 Ui/L, cpk 92 Ui/L, sódio 133 mmol/L, potássio 4,1 mmol/L, cálcio iônico 4,63 g/dL, magnésio 1,88 mg/dL e sumário de urina sem leucocitúria e nitrito negativo. Função tireoidiana dentro da normalidade pela referência laboratorial (TSH 2,75 μ Ui/mL e T4 livre 8,8 μ g/dL). Realizado perfil metabólico com HbA1C 5,3%, LDL 90 mg/dL, HDL 28 mg/dL, triglicerídeos 133 mg/dL, colesterol total 141 mg/dL.

Ecocardiograma transtorácico de 09/05/2022 com aorta de 33 mm, átrio esquerdo de 49 mm com volume indexado de 45 ml/m², diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo de 63 mm, diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo de 52 mm, com fração de ejeção por Teicholz de 33%. Espessura diastólica do septo de 10 mm e espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo de 10 mm. Hipocinesia difusa dos ventrículos, com PSAP estimada de 34 mmHg, dilatação discreta do ventrículo esquerdo e do átrio direito, comprometimento da função sistólica do ventrículo direito e disfunção diastólica de grau acentuado do ventrículo esquerdo. Fração de ejeção por Simpson de 29%.

Com terapia já otimizada para Insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida, paciente realizou ressonância magnética cardíaca (09/05/2022) que evidenciou dilatação leve do átrio direito e moderada das câmaras cardíacas esquerdas. Átrio esquerdo com diâmetro de 49 mm (vr 19 a 43 mm) e volume de 66 ml/m² (vr 21 a 52 ml/m²). Ventrículo direito com hipocinesia difusa das paredes e fração de ejeção de 38%, com diâmetro menor de 52 mm (vr: 22 a 44 mm) e maior de 76 mm (vr: 65 a 95 mm), e volume diastólico final de 156 ml (vr: 119 a 219 ml) e sistólico final de 96 ml (vr: 32 a 92 ml). Ventrículo esquerdo com septo anterior de 7 mm e parede posterior de 7 mm, fração de ejeção de 25%, diâmetro diastólico final de 66 mm (vr: 37 a 53 mm) e sistólico final de 57 mm, com volume diastólico final de 259 ml (vr 119 a 203 mm) e sistólico final de 194 ml (vr 33 a 77 ml) com afinamento e acinesia do segmento inferior basal e hipocinesia dos seus demais segmentos, assim como discreto derrame pericárdico e moderado derrame pleural a direita (Figura 2A). Ausência de edema e infiltração lipomatosa no miocárdio. Hipoperfusão no segmento inferior basal durante a perfusão dinâmica em repouso. Realce tardio (fibrose/necrose) de padrão isquêmico, transmural, no segmento inferior basal e em parte do inferior médio (figuras 2B e 2C), além de discreto realce tardio não isquêmico, mesocárdico linear, no segmento inferosseptal basal. Realce mesocárdico nas inserções do ventrículo direito na porção basal do septo interventricular (juncional), frequentemente associado a sobrecarga de câmaras cardíacas/hipertensão pulmonar. Concluindo então fibrose miocárdica com padrão multivariado e ausência de alterações compatíveis com atividade inflamatória aguda no miocárdio/pericárdio, não podendo excluir doença arterial coronariana e doença de Chagas.

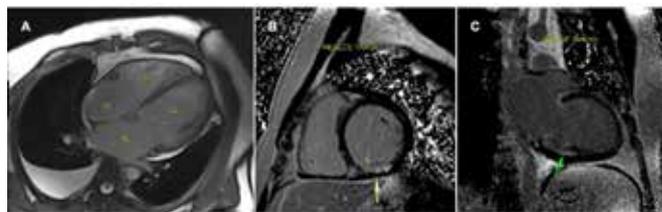


Figura 2 - Ressonância magnética cardíaca 09/05/2022: (A) CINE SSFP em 4 câmaras - dilatação leve do átrio direito e moderada das câmaras esquerdas, ventrículo direito com dimensões aumentadas, evidenciando derrame pericárdico discreto e derrame pleural moderado a direita. (B) sequência de realce tardio eixo curto - realce tardio transmural, de padrão isquêmico, em segmento inferior basal do VE. (C) sequência de realce tardio, em duas câmaras de ventrículo esquerdo (2 ECH), padrão isquêmico, de segmento inferior basal do VE.

Realizado sorologia para doença de Chagas, com IgM e IgG não reagentes e hemaglutinação negativo. Sorologias para HIV, hepatites B e C, VDRL, HTLV, todos não reagentes. IgM negativo para CMV e Epstein Barr vírus, e IgG reagente para CMV e Epstein Barr. Sorologias para covid não reagentes (IgG e IgM). PCR para covid negativo da admissão.

No dia 12/05/2022 foi realizado cineangiogramia, evidenciando padrão obstrutivo grave multiarterial, com aterosclerose difusa discreta em coronária direita, emitindo descendente posterior com 80% de obstrução em sua origem e ventricular posterior direita com 90% de obstrução em origem (figuras 3 A e B). Artéria descendente anterior com 90% de obstrução em terço proximal (figuras 3 C e D) e artéria circunflexa com 95% de obstrução em terço proximal (figura 3 E). Primeira marginal com 70% de obstrução em origem e terço proximal, segunda marginal com 60% de obstrução em origem e terço proximal e, artéria ventricular posterior esquerda com 90% de obstrução em sua origem (Figura 3 F), evidenciando um score Syntax I de 32.

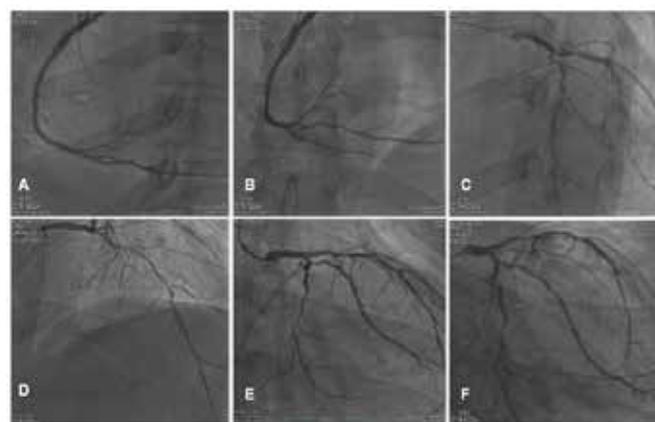


Figura 3 - Avaliação de coronárias por cinecoronariangiografia em 12/05/2022: (A) coronária direita com aterosclerose difusa discreta. (B) descendente posterior com 80% de obstrução em sua origem e ventricular posterior direita com 90% de obstrução em origem. (C) e (D) artéria descendente anterior com 90% de obstrução em terço proximal. (E) artéria circunflexa com 95% de obstrução em terço proximal. (F) primeira marginal com 70% de obstrução em origem e terço proximal, segunda marginal com 60% de obstrução em origem e terço proximal e, artéria ventricular posterior esquerda com 90% de obstrução em sua origem.

Devido a queixa de dor em panturrilha direita durante internação, seguida poucos dias após de dor torácica em região dorsal súbita e leve, paciente foi diagnosticado com quadro de trombose venosa profunda em membro inferior direito visto em USG-doppler (10/05/2022), sendo iniciado anticoagulação com enoxaparina plena, e documentado tromboembolismo pulmonar devido a falha de enchimento de ramo arterial subsegmentar na base pulmonar direita (Angiotomografia torácica em 17/05/2022).

Com o paciente compensado, em perfil A de insuficiência cardíaca, foi realizado coleta no dia 18/05/2022 de apoA 106 mg/dl (vr 79 a 169 mg/dl), apoB 72 mg/dl (vr 46 a 174 mg/dl) e LpA 53,8 mg/dl (vr inferior a 30 mg/dl). Recebeu alta no dia 20/05/2022 com terapia otimizada: sacubitril/valsartana 100 mg duas vezes ao dia, carvedilol 50 mg duas vezes ao dia, AAS 100 mg uma vez ao dia, atorvastatina 80 mg uma vez ao dia, espirolactona 25 mg uma vez ao dia, dapaglifozina 10 mg uma vez ao dia e varfarina 5 mg um comprimido e meio ao dia. Foi avaliado em seguida pelo gastroenterologista, sendo diagnosticado com disbiose, recebendo tratamento de reposição de flora intestinal, com posterior melhora dos sintomas gastrointestinais.

No dia 29/06/2022, paciente reinternou para realização de cirurgia de revascularização miocárdica, com implante de artéria mamária esquerda em artéria descendente anterior, implantado artéria radial esquerda em artéria marginal e ventricular posterior esquerda, e realizado ponte de veia safena em artéria descendente posterior e ventricular posterior direita. Paciente foi extubado em centro cirúrgico, sem intercorrências durante ato operatório, com alta hospitalar no dia 06/07/2022, mantida medicações prévias e encaminhado para seguimento clínico.

DISCUSSÃO

O presente relato de caso nos chama atenção pela alta morbidade e risco de mortalidade em um paciente jovem com risco cardiovascular (CV) baixo por Framingham, porém com aterosclerose coronariana difusa e triarterial, com sinais e sintomas de insuficiência cardíaca aguda, evidenciando aumento de LpA. A LpA contribui para o risco CV por múltiplas vias. Quantitativamente, carrega todo o risco aterogênico pelas partículas de LDL, incluindo a maior propensão de oxidação após adentrar nas paredes dos vasos, criando partículas altamente imunogênicas e proinflamatórias⁹. Entretanto, seu principal componente patognomônico encontra-se na apoA, estrutura derivada do plasminogênio que potencializa o processo de aterosclerose, incluindo inflamação através de fosfolipídios oxidados, assim como diminuição de seu clearance por prejudicar a ancoragem em receptores de LDL e potencializar os efeitos antifibrinolíticos por inibição da ativação de plasminogênio¹⁰.

O risco CV mediado pela LpA deve ser considerado pela sua quantidade/valor de massa absoluto, haja vista que 70 a 80% dos pacientes sob risco apresentam níveis baixos de LpA e elevação de LDL. Entretanto, a medida

que observamos aumentos acima de 25 a 30 mg/dl (o que representa 30% da população), observa-se aumento linear de risco CV. Somado a isso, os fosfolipídios oxidados carregam um alto poder proinflamatório pelo aumento de produção de citocinas mediada por monócitos e suas migrações para as paredes dos vasos, resultando em riscos aterotrombóticos^{11,12}.

Dados recentes evidenciaram que valores acima de 30 mg/dl de LpA inferem em maior risco de IAM¹³, sendo tal observação confirmada por uma ampla metanálise de 124.634 participantes, onde se observou uma aceleração do risco com valores já acima de 24 mg/dl¹⁴. Perante esses avanços nas dislipidemias, em 2016, a sociedade de cardiologia do Canadá pontuou um valor > 30 mg/dl como fator de risco e recomendou a mensuração de LpA principalmente para pacientes de risco intermediário, assim como indivíduos com história precoce de doença coronariana na família. Estes achados são de grande interesse para os médicos e pacientes na medida que reestratificaria pacientes de risco intermediário para mais alto ou mais baixo, e acarretaria mudanças em terapias e alvos terapêuticos¹⁵. O estudo de Bruneck com seguimento prospectivo de 15 anos, evidenciou uma reclassificação de risco em 39,6% dos indivíduos (tanto para alto quanto para baixo risco), e concluiu alteração no risco em 4 de cada 10 pacientes caso a mensuração fosse incluída no escore de Framingham¹⁶.

Mais de 90% das LpA circulantes possuem sua concentração determinada geneticamente, com pouca influência pela dieta e fatores externos e com pouca flutuação nas suas dosagens¹⁷. Postula-se então que a sua mensuração deve ser avaliada pelos menos uma vez, principalmente no primeiro lipidograma de qualquer indivíduo, sendo desnecessário uma nova coleta em caso de normalidade, independentemente de mudanças no tratamento. Em 2010, a sociedade europeia de aterosclerose recomendou a dosagem de LpA para todos os pacientes com DCV prematura, hipercolesterolemia familiar, história familiar precoce, recorrência de DCV a despeito de terapia com estatina e para reclassificação de pacientes com risco borderline¹⁸.

Com relação a terapia medicamentosa, estudos anteriores traziam a sugestão de intensificar o controle de LDL frente ao aumento de LpA. Entretanto, novos estudos (como AIM-HIGH, JUPITER e LIPID) demonstraram que a elevação por si só de LpA refletia em riscos residuais de DCV a despeito de níveis controlados de LDL 19,20,21. Outro ponto evidenciado por alguns relatos pré e pós-tratamento com estatinas, corresponde ao aumento paradoxal de LpA com estes medicamentos, conforme observado por uma análise de 3.896 pacientes, nos quais o uso de atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina, pitavastatina e adição de ezetimiba, elevou em até 11% os níveis de LpA, sendo ainda necessários novos estudos para melhor compreensão deste fenômeno^{22,23}.

CONCLUSÃO

O caso relatado reforça a importância de novos e grandes estudos, no que diz respeito a fisiopatogenia do processo aterosclerótico, a estratificação de risco mais apurada da população avaliada, e a aplicação de métodos mais profundos na avaliação de dislipidemias obscuras na prática clínica assim como exames não invasivos (anatômicos e/ou funcionais), em indivíduos de risco baixo/moderado frente a alterações em LpA. Além disso, devemos extrapolar que em pacientes de alto risco, em vigência de terapias otimizadas e modificações de hábitos de vida, porém com novos eventos ateroscleróticos, quais seriam os fatores de risco não modificáveis onde a ciência e as terapias genéticas poderiam atuar.

REFERÊNCIAS

- Muzaffarabadi D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association [published correction appears in *Circulation*. 2015 Jun 16;131(24):e535] [published correction appears in *Circulation*. 2016 Feb 23;133(8):e417]. *Circulation*. 2015;131(4):e29-e322.
- Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(6):692-711.
- Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. *N Engl J Med*. 2011; 15;365(24):2255-67.
- Barter PJ, Rye KA. New era of lipid-lowering drugs. *Pharmacol Rev*. 2016;68:458-75.
- Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, et al. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *J Lipid Res* 2016;57:1339-59.
- Marcovina SM, Albers JJ, Gabel B, Koschinsky ML, Gaur VP. Effect of the number of apolipoprotein(a) kringle 4 domains on immunochemical measurements of lipoprotein(a). *Clin Chem*. 1995;41(2):246-255.
- Gheorghide M, Shah AN, Vaduganathan M, Butler J, Bonow RO, Rosano GM, et al. Recognizing hospitalized heart failure as an entity and developing new therapies to improve outcomes: academics', clinicians', industry's, regulators', and payers' perspectives. *Heart Fail Clin*. 2013;9(3):285-90.
- Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Internações por insuficiência cardíaca. Brasília; 2017
- Steinberg D, Witztum JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:2311-6.
- Spence JD, Koschinsky ML. Mechanisms of lipoprotein(a) pathogenicity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:1550-1.
- Bergmark C, Dewan A, Orsoni A, Merki E, Miller ER, Jeong Shin MJ, et al. A novel function of lipoprotein [a] as a preferential carrier of oxidized phospholipids in human plasma. *J Lipid Res* 2008;49:2230-9.
- Leibundgut G, Scipione C, Yin H, Schneider M, Boffa MB, Green S, et al. Determinants of binding of oxidized phospholipids on apolipoprotein (a) and lipoprotein (a). *J Lipid Res* 2013;54:2815-30.
- Kostner GM, Avogaro P, Cazzolato G, Marth E, Bittolo-Bon G, Qunici GB. Lipoprotein Lp(a) and the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1981;38:51-61.
- Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA*. 2009;302(4):412-423.
- Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol*. 2016;32(11):1263-1282.
- Willeit P, Kiechl S, Kronenberg F, Witztum JL, Santer P, Mayr M, et al. Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2016 Feb 16;67(6):737]. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(9):851-860.
- Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, Goel A, Heath SC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med*. 2009;361(26):2518-2528.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016 Oct 14;37(39):2999-3058.
- Khera AV, Everett BM, Caulfield MP, Hantash FM, Wohlgemuth J, Ridker PM, et al. Lipoprotein(a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *Circulation*. 2014; 129(6):635-42.
- Albers JJ, Slee A, O'Brien KD, Robinson JG, Kashyap ML, Kwiterovich Jr PO, et al. 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). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1575-9.
- Nestel PJ, Barnes EH, Tonkin AM, Simes J, Fournier M, White HD 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
- Yeang C, Hung MY, Byun YS, Clopton P, Yang X, Witztum JL, et al. Effect of therapeutic interventions on oxidized phospholipids on apolipoprotein B100 and lipoprotein(a). *J Clin Lipidol* 2016;10:594-603.
- Yeang C, Witztum JL, Tsimikas S. 'LDL-C' = LDL-C + Lp(a)-C: implications of achieved ultra-low LDL-C levels in the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 era of potent LDL-C lowering. *Curr Opin Lipidol*. 2015;26:169-78.