

Lipoproteín(a) ako rizikový faktor ischemických cievnych mozgových príhod

MUDr. Antónia Lacková¹, MUDr. Miriam Kozárová, PhD.²

¹Neurologické oddelenie UNLP, Košice

²IV. interná klinika UPJŠ LF a UNLP, Košice

Lipoproteín(a) (Lp(a)) sa v súčasnosti považuje za nezávislý rizikový faktor aterosklerózy. Distribúcia hladín Lp(a) v populácii je veľmi veľká a je až v 90 % geneticky determinovaná. Podľa súčasných odporúčaní sa má hladina Lp(a) stanoviť aspoň raz za život a následne pravidelne kontrolovať u pacientov so zvýšenou hodnotou Lp(a). Až 80 % populácie má hladinu Lp(a) nižšiu ako 50 mg/dl (125 nmol/l), čo je referenčná norma. Kardio- a cerebrovaskulárne riziko však stúpa lineárne so zvyšujúcou sa hladinou Lp(a) aj pri hodnotách Lp(a) nižších ako 50 mg/dl (125 nmol/l). Vyššie hladiny Lp(a) sa spájajú s ischemickou chorobou srdca (ICHS), infarktom myokardu, aortálnou stenózou aj ischemickou cievnu mozgovou príhodou, najmä kryptogénnou, manifestovanou u mladších pacientov. Lp(a) zasahuje nielen do procesu aterosklerózy, ale jeho pôsobenie je aj protrombogénne a prozápalové.

Kľúčové slová: lipoproteín(a), ateroskleróza, ischemická cievna mozgová príhoda, statíny, antiPCSK9 liečba.

Lipoprotein(a) as risk factor for ischemic stroke

Lipoprotein(a) is currently considered to be an independent risk factor for atherosclerosis. The distribution of Lp(a) levels in the population is very large and is genetically determined in up to 90 %. According to current recommendations, the level of Lp(a) should be determined at least once in a lifetime and then regularly monitored in patients with elevated Lp(a). Up to 80 % of the population has an Lp(a) level of less than 50 mg/dl (125 nmol/l) that is found to be the reference range. However, cardio – and cerebrovascular risk increases linearly with increasing Lp(a) levels even at Lp(a) values below 50 mg/dl (125 nmol/l). Higher levels of Lp(a) are associated with coronary heart disease, myocardial infarction, aortic stenosis and ischemic stroke, especially cryptogenic in younger adults. Lp(a) not only interferes with the atherosclerosis process, but it has also prothrombotic and pro-inflammatory properties.

Key words: lipoprotein (a), atherosclerosis, ischemic stroke, statins, antiPCSK9 treatment.

Úvod

Lipoproteín(a) (Lp(a)) je plazmatický lipoproteín, ktorý bol prvýkrát opísaný profesorom Bergom v roku 1963 (Berg, 1963). Názov lipoproteín(a) vznikol ako označenie lipoproteínu s antigénnymi vlastnosťami. Od toho obdobia záujem o tento lipoproteín kolísal najmä v dôsledku rozporuplných výsledkov klinických štúdií, ktoré hodnotili jeho kauzálnu úlohu v procese aterogenézy. Napriek tomu však Lp(a) vo svetle nových dôkazov vnímame ako nezávislý rizikový faktor aterosklerózy, ktorý

ovplyvňuje reziduálne kardio – a cerebrovaskulárne riziko pacientov. Do dnešného dňa sa úplne nevysvetlilo, či je riziko asociované s Lp(a) sprostredkované jeho veľkosťou alebo plazmatickou koncentráciou, resp. kombináciou oboch faktorov. Vyriešenie tejto otázky je tiež kľúčové pre odporúčanie, ktorá metóda stanovenia Lp(a) by sa mala preferovať na identifikáciu rizikových pacientov. Predpokladá sa, že výhodnejšie je stanovenie molárnej koncentrácie častíc Lp(a) vyjadrenej v nmol/l v porovnaní s hmotnostnou koncentráciou vyjadrenou v mg/dl. Tá by

mohla lepšie odrážať biologicky aktívny lipoproteín(a). Konverzný koeficient, ktorý sa využíva pri prevoze z mg/dl na nmol/l, pravdepodobne podhodnocuje malé izoformy Lp(a) a vedie k nepresnostiam. Hodnota konverzného faktora sa teda líši a varíruje od 2,85 pri malých časticiach Lp(a) po 1,85 pri väčších časticiach Lp(a).

Lipoproteín(a)

Častica Lp(a) sa skladá z „low-density“ jadra obaleného „high-density“ plášťom. Rovnako ako LDL častica obsahuje apolipoproteín

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORKY:

MUDr. Miriam Kozárová, PhD., miriam.kozarova@upjs.sk

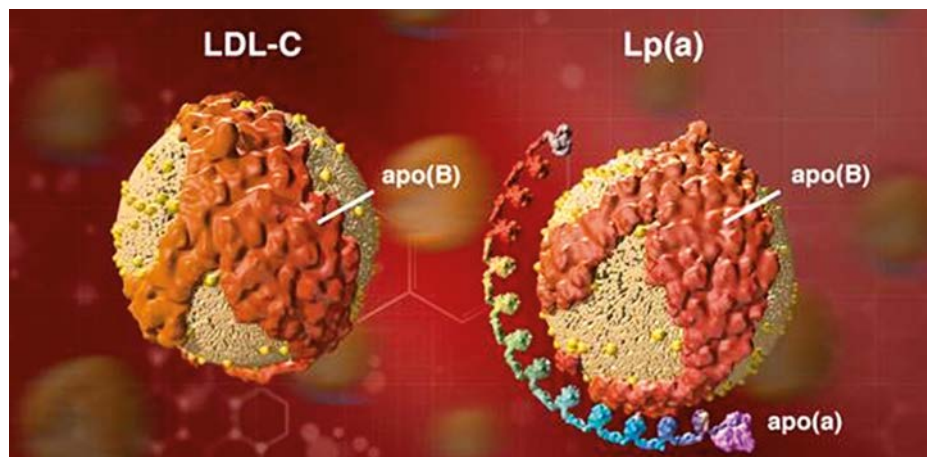
IV. interná klinika UPJŠ LF a UNLP, Rastislavova 43, 041 90 Košice

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(5): 404–407

Článok prijat redakci: 7. 6. 2020

Článok prijat k publikaci: 15. 8. 2020

Obr. 1. Porovnanie štruktúry častice LDL cholesterolu a lipoproteínu (a) <https://www.amgenscience.com/features/10-things-to-know-about-lipoproteina/>



B100 (apoB-100) a druhý, disulfidicky viazaný polypeptid apolipoprotein(a) (apo(a)), ktorý vykazuje výraznú dĺžkovú variabilitu (Schmidt et al., 2016). Apo(a) sa skladá z domén, tzv. kringlov (kringle = z dánčiny praclík, názov je odvodený od tvarovej podobnosti s dánskym pečivom) a serínproteázovej domény (obrázok 1). Kringle sa vyskytujú taktiež v plazminogéne, protrombíne, tkanivovom aktivátore plazminogénu a ďalších proteázach, ktoré sa podieľajú na procese koagulácie a fibrinolýzy. Lp(a) obsahuje 11 variantov kringlov. Posledný z nich je z 85 % homológny s kringlom V plazminogénu. Ostatných desať domén, označovaných ako kringle IV (K-IV) typ 1 až 10, je len čiastočne podobných s kringlom IV plazminogénu. Kringle IV typ 1 a typ 3–10 sú prítomné len v jednej kópii, typ 2 sa vyskytuje v rôznych počtoch opakovaní (3 až 50-krát). Práve toto opakovanie kringlov IV typ 2 podmieňuje rozdielnu veľkosť apo(a). Kringle IV typ 10 ľudského apo(a) má schopnosť viazať sa na rovnaké substráty ako plazminogén, s ktorými následne interferuje pri trombolýze ako nefunkčná proteáza.

Hladiny a veľkosť Lp(a) sú ovplyvnené najmä jeho syntézou. Hoci je apo(a) syntetizovaný v pečeni, častice Lp(a) sa netvoria v pečeni, ale v plazme. Napriek tomu, že ide o modifikované častice LDL, hladiny Lp(a) sú nezávislé od hladín LDL-C. Katabolizmus Lp(a) nie je dostatočne opísaný, je však zrejme, že sa na ňom nepodieľa LDL receptor (Reyes-Soffer et al., 2017). Podstatné rozdiely v koncentráciách Lp(a) medzi jednotlivcami sú do veľkej miery geneticky determinované. Rodinné štúdie odhadli dedičnosť koncentrácií Lp(a) na asi 90 %. Lp(a) je lipoproteínom pod najsilnejšou genetickou kontrolou. Už vo veku

5 rokov dosahuje dieťa koncentráciu Lp(a), ktorá je následne celoživotne udržiavaná. Výrazná variabilita veľkosti apo(a) v sére súvisí s génovým polymorfizmom charakteru tandemových repetícií K-IV (copy number variations – CNV) v géne LPA lokalizovanom na 6. chromozóme v blízkosti génu pre plazminogén (Utermann, 1987). Okrem toho bolo v géne LPA opísaných niekoľko jednonukleotidových polymorfizmov spojených nielen s koncentráciou Lp(a), ale aj rizikom ICHS (Utermann, 1989).

Hladina Lp(a) je počas života stabilná a prakticky nie je ovplyvnená životosprávou. Ovpľyňuje ju však pohlavie, renálna insuficiencia, niektoré lieky vrátane hormónov. Plazmatické hladiny Lp(a) sa v populácii výrazne líšia a sú inverzné k veľkosti apo(a) izoforiem (Schmidt et al., 2016). To znamená, že menšie častice Lp(a) s menším počtom opakovaní kringlových domén sú spojené s vyššími hladinami Lp(a). Vysoké koncentrácie Lp(a) sa spájajú so zvýšeným rizikom koronárnej choroby srdca (ICHS) (Kronenberg et al., 1989). V Copenhagen Heart Study u jedincov s koncentraciami Lp(a) medzi 30 a 76 mg/dl (t. j. medzi 67.–90. percentilom) sa dokázalo 1,6-násobne zvýšené riziko výskytu infarktu myokardu v porovnaní s jedincami s koncentraciami Lp(a) pod 5 mg/dl. Toto riziko sa zvýšilo na 1,9 u jedincov s koncentraciami Lp(a) medzi 77 a 117 mg/dl (90.–95. percentil) a na 2,6 pre osoby s koncentraciami Lp(a) nad 117 mg/dl (>95. percentil) (Kamstrup et al., 2009). Je pravdepodobné, že hraničná hodnota pre Lp(a) by mala byť 50 mg/dl (125 nmol/l), ako navrhuje Európska spoločnosť pre aterosklerózu (EAS) (Nordestgaard et al., 2010). Takéto koncentrácie má asi 80 % populácie, to znamená, že

20 % populácie má pravdepodobne zvýšené riziko kardiovaskulárnych ochorení v dôsledku zvýšených koncentrácií Lp(a).

Lp(a) a cievne mozgové príhody

Cievne mozgové príhody (CMP) predstavujú celosvetovo druhú najčastejšiu príčinou úmrtí dospeléj populácie (Feigin, Norving et Mensah, 2017). Viac ako 80 % CMP tvoria ischemické mozgové príhody (Adams et al., 1993). Arteriálna hypertenzia, predsieňová fibrilácia, dyslipidémia a diabetes mellitus predstavujú najvýznamnejšie rizikové faktory pre vznik ischemických CMP. Vzhľadom na aterogénny a trombogénny potenciál Lp(a) sa zvažuje jeho kauzálna úloha aj pri vzniku CMP, a to najmä pri kryptogénnych CMP, ktoré predstavujú až 30–40 % z ischemických CMP (Li et al., 2015). Primárnym mechanizmom, ktorým Lp(a) zvyšuje riziko ischemickej CMP, je tvorba aterosklerotického plátu, ktorý vedie k stenóze až uzáveru mozgovej, resp. marginálnej tepny. Zvýšené hladiny Lp(a) sú pomerne konzistentne asociované aj so zvýšeným rizikom ICHS, preto sa nedá úplne vylúčiť ani účasť Lp(a) ako etiologického faktora kardioembolických mozgových príhod.

Prvé klinické štúdie hodnotiace vzťah vysokých hladín Lp(a) a CMP boli publikované už v 80. rokoch 20. storočia (Költringer a Jürgens, 1985; Zenker et al., 1996). V súčasnosti sú dostupné 3 metaanalýzy, ktoré sumarizujú poznatky o asociácii Lp(a) a CMP (Smolders, Lemmens et Thijs, 2007; Erqou et al., 2009; Nave et al., 2015). Ich závery poukazujú na Lp(a) ako nezávislý, stredne závažný rizikový faktor vzniku CMP (RR 1,11–1,29). Zvýšené riziko vzniku CMP predstavuje Lp(a) hlavne u mladších dospelých ľudí (vo veku 18–55 rokov) a u detí (Sträter et al., 2002). Hodnotenie vzťahu Lp(a) k jednotlivým podtypom ischemických CMP sa v uvedených metaanalýzach nerealizovalo. Tento vzťah hodnotila prospektívna štúdia ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities). V súbore 14 221 probandov bez kardiovaskulárneho ochorenia bola počas sledovaného obdobia 13,4 roka zaznamenaná ischemická CMP celkovo v 531 prípadoch (Ohira et al., 2006). Signifikantne vyššie riziko vzniku CMP u pacientov s vyššími hladinami Lp(a) (definovanými hladinou nad 80. percentil) sa zistilo len pri non-lakunárnych CMP. Pri lakunárnych a kardioembolických CMP sa zvýšené riziko spojené s Lp(a) nepotvrdilo. Ďalším zistením bolo, že

pacienti s hladinou Lp(a) vyššou ako 50 mg/dl (t. j. 125 nmol/l) mali zvýšené riziko ischemických CPM (RR 1,42), len ak nemali prítomnú fibriláciu predsiení (Aronis et al., 2017). V období koncipovanej štúdií na kórejskej populácii sa potvrdila asociácia s vyššími hladinami Lp(a) takisto len v prípade CMP vzniknutých na podklade aterosklerózy veľkých artérií (Kim et al., 2010). Zaujímavé zistenia prezentujú aj štúdie Hong et al. a Langea et al., ktoré poukazujú na viac ako 2,5-násobné väčšie riziko rekurentnej ischemickej príhody u pacientov s hladinami Lp(a) vyššími ako 30 mg/dl (75 nmol/l) (Lange et al., 2017; Hong et al., 2018).

Možnosti ovplyvnenia hladiny Lp(a)

Hypolipidemická diéta, redukcia telesnej hmotnosti a ani zmena telesnej aktivity významne neovplyvňujú hladiny Lp(a). Hladiny Lp(a) vo väčšine prípadov neovplyvňuje ani liečba statínom. V štúdií JUPITER bol zvýšený Lp(a) signifikantným determinantom reziduálneho kardiovaskulárneho rizika, ale pri liečbe rosuvastatínom bola redukcia relatívneho rizika porovnateľná u pacientov s vysokou aj nízkou hladinou Lp(a) (Khera et al., 2014).

Prvým potvrdeným liekom ovplyvňujúcim hladiny Lp(a) bol niacin a jeho analógy. Predpokladá sa vplyv niacínu na reguláciu syntézy Lp(a). Jeho účinok spočíva v priamom znížení exprese génu LPA a inhibícii syntézy apoB100. Niacín znižuje aj lipolýzu tukového tkaniva a tým dodáva masťných kyselín do pečene. Výsledkom je zníženie hladiny častíc s veľmi nízkou denzitou (VLDL) častíc a zvýšenie počtu VLDL receptorov, ktoré pravdepodobne vychytávajú Lp(a). Liečba niacinom redukuje hladiny Lp(a) o 20–30 % (Seed et al., 1993). V súčasnosti však nie je v Európe registrovaný preparát s postupným uvoľňovaním niacínu.

Efektívnym spôsobom, ako znížiť hladinu Lp(a), je extrakorporálna eliminačná liečba – aferéza. Princíp Lp(a) aferézy je rovnaký ako pri LDL-aferéze. Táto terapia je určená pre pacientov s recidivujúcimi vaskulárnymi príhodami a vysokými hladinami Lp(a) (Bambauer et al., 1996).

Hladiny Lp(a) znižujú aj hormonálne preparáty. Analóg androgénu stanazol, ako aj monoterapia estrogénmi či kombinovaná liečba s progesterónom u postmenopauzálnych žien vedie k zníženiu Lp(a). Hladiny Lp(a) znižuje aj dexametazón alebo adenokortikotropný hormón, rastový hormón naopak hladinu Lp(a) zvyšuje (Zlatohlávek, 2019).

Monoklonálne protilátky anti-PCSK9 (proprotein convertase subtilisin kexin type 9) signifikantne znižujú hladiny Lp(a) približne o 30 %, a to súčasne so znížením LDL-C o 30–50 %. V klinickej štúdií ODYSSEY s alirokumabom došlo v 24. týždni liečby k zníženiu Lp(a) o 23 %, resp. 29 % pri liečbe preparátom v dávke 75 mg, resp. 150 mg podávaným 1-krát za 14 dní (Pocock et Collier, 2018).. Toto zníženie Lp(a) sa udržalo až do 104. týždňa štúdie. Pokles Lp(a) bol nezávislý od pohlavia, etnickej príslušnosti, prítomnosti familiárnej hypercholesterolémie, vstupných hodnôt Lp(a) alebo od užívania, resp. neužívania statínov. Podobne v štúdií FOURIER s evolokumabom došlo po 48. týždňoch liečby k poklesu Lp(a) o 26,9 % (Bonaca et al., 2018).

Nádejou pre pacientov s vysokým Lp(a) je liečba antisense apo(a) oligonukleotidmi. Vo svojom vývoji má takýto preparát firma Ionis Pharmaceuticals, podáva sa 1-krát do týždňa s. c. a v závislosti od dávky viedol k zníženiu hladiny Lp(a) od 66–92 % (Vogt, 2019). Druhým možným prístupom je génová terapia zameraná na „silencing“ (stíšenie) LPA génu, ktorá je od roku 2018 v 1. fáze klinického skúšania firmy AMGEN.

Nové odporúčania ESC a EAS o Lp(a)

V nových odporúčaniach postupu v diagnostike a liečbe dyslipidémií Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) a Európskej spoločnosti pre aterosklerózu (EAS) z augusta 2019 sa po prvýkrát objavuje vyšetrenie koncentrácie Lp(a) u všetkých pacientov, a to aspoň raz za život (Mach et al., 2020). Pacienti s koncentráciou Lp(a) väčšou ako 180 mg/dl (t. j. 430 nmol/l) majú celoživotné riziko aterosklerózy zhodné s pacientmi s familiárnou hypercholesterolémiou. Záchyt vysokých hladín Lp(a) môže poslúžiť

na stratifikáciu rizika u pacientov s predčasne manifestovanou aterosklerózou, pri pozitívnej rodinnej anamnéze prematúrnej aterosklerózy a napomôcť tak aj v rozhodovaní o liečebnej stratégii u osôb, ktoré sa nachádzajú na rozmedzí rizikových kategórií.

Záver

Lp(a) sa vo viacerých prospektívnych štúdiách preukázal ako nezávislý rizikový faktor aterosklerotických príhod vrátane ischemickej cievnnej mozgovej príhody (aj rekurentnej), infarktu myokardu, periférneho artériového obliterujúceho ochorenia dolných končatín a aortálnej stenózy. Lp(a) je nezávislým rizikovým faktorom aterosklerózy, pričom riziko je u pacientov s veľmi vysokými hodnotami Lp(a) (180 mg/dl, resp. 430 nmol/l) porovnateľné s heterozygotnou formou familiárnej hypercholesterolémie. Na rozdiel od LDL cholesterolu sa častice Lp(a) výrazne líšia vo veľkosti, ktorá je geneticky determinovaná. Potvrdenie vysokých koncentrácií Lp(a) môže poslúžiť ako impulz na reklasifikáciu rizikovosti pacienta (napr. zo skupiny so stredným rizikom do skupiny s vysokým rizikom). Hoci primárnym cieľom hypolipidemickej liečby ostáva LDL cholesterol, je nevyhnutné zohľadniť oveľa vyššie reziduálne riziko, ak je súčasne zvýšený Lp(a). Vtedy je vhodné voliť agresívnejšie hypolipidemické režimy a skôr zvažovať aj indikáciu liečby PCSK9 inhibítormi (evolokumab, alirokumab), ktoré sú dostupné v terapeutickom armamentáriu a znižujú hladiny Lp(a) o 30 %. Zníženie Lp(a) rozhodne stále predstavuje výzvu. V budúcnosti očakávame príchod nových molekúl (antisense oligonukleotidov), ktoré špecificky znižujú hladiny Lp(a) aj o viac ako 90 %. Už prebieha II. a III. fáza klinického skúšania, ktorého výsledky by mali dať odpoveď na otázku, či sa zníženie koncentrácií Lp(a) premietne aj do redukcie kardio – a cerebrovaskulárneho rizika. V indikovaných prípadoch a pri extrémne zvýšených hladinách Lp(a) je už aj v súčasnosti dostupná lipoproteínová aferéza.

Táto práca bola podporovaná Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky v rámci projektu s registračným číslom 2019/29-UPJŠ-1.

LITERATÚRA

1. Adams HP, Bendixen BH, Jaap Kappelle L, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute Ischemic stroke definitions for use in a multicenter clinical trial. Stroke 1993; 24: 35–41.

2. Aronis KN, Di Zhao, Hoogeveen RC, Alonso A, Ballantyne CM, Guallar E, Jones SR, Martin SS, Nazarian S, Steffen BT, Virani SS, Michos ED. Associations of Lipoprotein(a) levels with incident atrial fibrillation and Ischemic Stroke: the ARIC (Atherosclero-

sis Risk in Communities) study. J Am Heart Assoc 2017; 6: 1–11.
3. Bambauer R, Bambauer C, Lehmann B, Latza R, Schiel R. LDL-apheresis: technical and clinical aspects. ScientificWorldJournal 2012; 2012: 314283.

4. Berg K. A new serum type system in man. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963; 59: 369–382.
5. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kannevsky E, Kuder J, Murphy SA, Jukema JW, Lewis BS, Tokgozoglu L, Somaratne R, Sever PS, Pedersen TR, Sabatine MS. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER Trial (further cardiovascular outcomes research with pcsk9 inhibition in subjects with elevated risk). *Circulation* 2018; 137: 338–50.
6. Erqou S, Kaptoge S, Perry P, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR, Marcovina SM, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009; 302: 412–423.
7. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global burden of stroke. *Circ Res* 2017; 120: 439–448.
8. Hong X-W, Wu D-M, Lu J, Zheng YL, Tu WJ, Yan J. Lipoprotein(a) as a predictor of early stroke recurrence in acute ischemic stroke. *Mol Neurobiol* 2018; 55: 718–726.
9. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 2009; 301: 2331–2339.
10. Khera AV, Everett BM, Caulfield MP, Hantash FM, Wohlgenuth J, Ridker PM, Mora S. 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 Feb 11; 129(6): 635–42.
11. Kim BS, Jung HS, Bang OY, Chung CS, Lee KH, Kim GM. Elevated serum lipoprotein(a) as a potential predictor for combined intracranial and extracranial artery stenosis in patients with ischemic stroke. *Atherosclerosis* 2010; 212: 682–688.
12. Köhltringer P, Jürgens G. A dominant role of lipoprotein(a) in the investigation and evaluation of parameters indicating the development of cervical atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1985; 58: 187–198.
13. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a) – resurrected by genetics. *J Intern Med* 2013; 273: 6–30.
14. Lange KS, Nave AH, Liman TG, Grittner U, Endres M, Ebinger M. Lipoprotein(a) levels and recurrent vascular events after first Ischemic stroke. *Stroke* 2017; 48: 36–42.
15. Li L, Yiin GS, Geraghty OC, Schulz UG, Kuker W, Mehta Z, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study. *Lancet Neurol* 2015; 14: 903–913.
16. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen M-R, Tokgozoglu L, Wiklund O, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 2020; 41(1): 111–188.
17. Nave AH, Lange KS, Leonards CO, Siegerink B, Doehner W, Landmesser U, Steinhagen-Thiessen E, Endres M, Ebinger M. Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic stroke: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2015; 242: 496–503.
18. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarenco P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Tybjaerg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010; 31: 2844–2853.
19. Ohira T, Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Mosley TH Jr, Folsom AR. Risk factors for ischemic stroke subtypes: the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke* 2006; 37: 2493–2498.
20. Pocock SJ, Collier TJ. Critical appraisal of the 2018 ACC scientific sessions late-breaking trials from a statistician's perspective. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 2957–69.
21. Reyes-Soffer G, Ginsberg H, Ramakrishnan R. The Metabolism of Lipoprotein (A): An Ever-Evolving Story. *J Lipid Res* 2017; 58(9): 1756–1764.
22. Seed M, O'Connor B, Perombelon N, O'Donnell M, Reaveley D, Knight BL. The effect of nicotine acid and acipimox on lipoprotein(a) concentration and turnover. *Atherosclerosis* 1993; 101(1): 61–68.
23. Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, Utermann G. Structure, Function, and Genetics of Lipoprotein (A). *J Lipid Res* 2016; 57(8): 1339–59.
24. Smolders B, Lemmens R, Thijs V. Lipoprotein(a) and stroke: a meta-analysis of observational studies. *Stroke* 2007; 38: 1959–1966.
25. Sträter R, Becker S, von Eckardstein A, Heinecke A, Gutsche S, Junker R, Kurnik K, Schobess R, Nowak-Göttl U. Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood – a 5-year follow-up study. *Lancet* 2002; 360: 1540–1545.
26. Utermann G, Menzel HJ, Kraft HG, Duba HC, Kemmler HG, Seitz C. Lp(a) glycoprotein phenotypes: inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentrations in plasma. *J Clin Invest* 1987; 80: 458–465.
27. Utermann G. The mysteries of lipoprotein(a). *Science* 1989; 246: 904–910.
28. Vogt A. Lipoprotein(a)-antisense Therapy. *Clin Res Cardiol Suppl* 2019; 14(Suppl 1): 51–56.
29. Zenker G, Köhltringer P, Boné G, Niederkorn K, Pfeiffer K, Jürgens G. Lipoprotein(a) as a strong indicator for cerebrovascular disease. *Stroke* 1996; 17: 942–945.
30. Zlatohlávek L. Update role Lp(a) při určení kardiovaskulárního rizika a možnosti jeho ovlivnění. *Kardiolog Rev Int Med* 2019; 21(2): 65–69.