

Lipoproteïne(a) als cardiovasculaire risicofactor

Jeanine E. Roeters van Lennep en Monique T. Mulder

- Lipoproteïne a (Lp(a)) is een sterk erfelijk bepaald lipoproteïne, dat in grootte en dichtheid gelijkenis vertoont met een ldl-partikel waaraan apolipoproteïne(a) is verbonden. Er zijn verschillende isovormen van Lp(a).
- Er zijn sterke aanwijzingen dat Lp(a) een onafhankelijk risicofactor is voor atherosclerose en hart- en vaatziekten.
- Lp(a) is betrokken bij de pathogenese van atherosclerose en heeft protrombotische eigenschappen.
- Bepaling van Lp(a) was voorheen gecompliceerd door gebrek aan standaardisatie en verschillen in isovorm-grootte. Tegenwoordig is een betrouwbare bepaling mogelijk met een isovorm-onafhankelijk assay.
- Momenteel is Lp(a)-verlaging alleen mogelijk met nicotinezuur en Lp(a)-afereze. Nieuwe geneesmiddelen die de concentratie Lp(a) verlagen, zijn in ontwikkeling.
- Er is nog niet in onderzoek aangetoond dat verlaging van Lp(a) leidt tot reductie van het risico op hart- en vaatziekten.
- De klinische waarde van Lp(a) als cardiovasculaire risicofactor is vooralsnog beperkt. In geselecteerde groepen patiënten zou Lp(a)-bepaling meerwaarde kunnen hebben.

Lipoproteïne(a) (Lp(a); spreek uit als 'lipoproteïne kleine a') werd in 1963 voor het eerst door de Noor Kåre Berg geïdentificeerd.¹ Eind jaren 80 en begin jaren 90 van de vorige eeuw nam de belangstelling voor Lp(a) als risicofactor voor hart- en vaatziekten toe. Vanwege tegenval-lende resultaten, onder andere door problemen met de bepaling van Lp(a), raakte Lp(a) langzaam uit de gratie als cardiovasculaire risicofactor.

Recent verscheen een aantal artikelen dat het bewijs versterkt dat Lp(a) wel degelijk een onafhankelijke causale rol kan spelen in de ontwikkeling van hart- en vaatziekten. Hierdoor is er opnieuw belangstelling voor Lp(a) als cardiovasculaire risicofactor. In dit artikel bespreken wij de rol van Lp(a) in de pathogenese van atherosclerose, de valkuilen bij de bepaling van Lp(a), de beschikbare en toekomstige opties om Lp(a) te verlagen, en de waarde van Lp(a) als cardiovasculaire risicofactor in de praktijk op dit moment.

ACHTERGROND

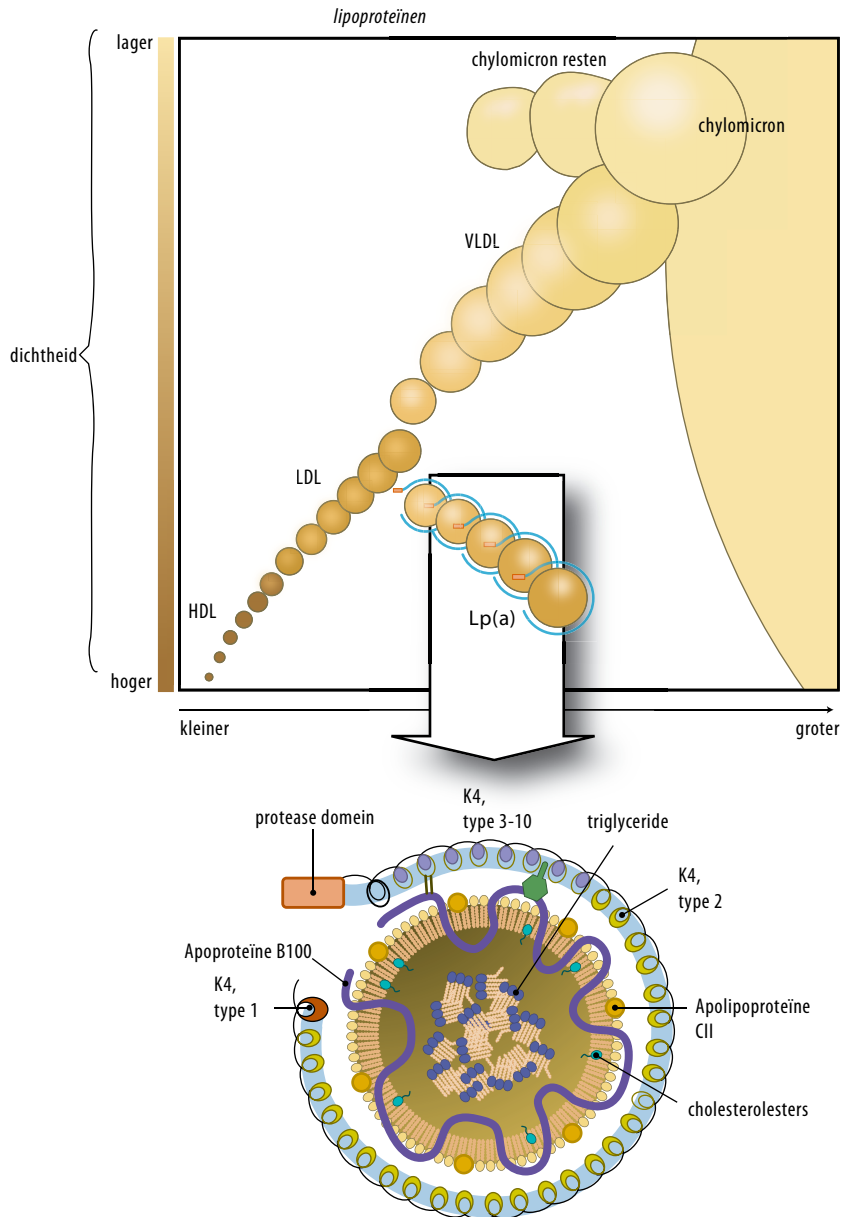
Lp(a) is een sterk erfelijk bepaald lipoproteïne dat qua grootte en dichtheid gelijkenis vertoont met het 'low-density'-lipoproteïne (ldl). Lp(a) is een lipoproteïne waarin apolipoproteïne(a) – afgekort: apo(a) – door middel van een disulfideverbinding verbonden is aan apolipoproteïne B (apoB) (figuur 1). Lp(a) komt alleen voor bij primaten van de Oude Wereld – waar de mens toe behoort – en bij egels. De structuur van Lp(a) van egels wijkt enigszins af van die van de mens.

Apo(a) is een uniek eiwit dat een hoge mate van homolo-

Erasmus Medisch Centrum, afd. Inwendige
Geneeskunde, sector Vasculaire Geneeskunde en
Farmacologie, Rotterdam.

Dr. J.E. Roeters van Lennep, internist;
dr. M.T. Mulder, medisch bioloog.

Contactpersoon: dr. J.E. Roeters van Lennep
(j.roetersvanlennep@erasmusmc.nl).



FIGUUR 1 Structuur en grootte van lipoproteïne a ten opzichte van andere lipoproteïnen. HDL = 'high density'-lipoproteïne; K4 = 'kringel IV', een lusvormig eiwit; LDL = 'low density'-lipoproteïne; Lp(a) = lipoproteïne a; VLDL = 'very low density'-lipoproteïne.

gie vertoont met plasminogeen. De genen voor apo(a) en plasminogeen coderen beide voor lusvormige structuren die 'kringels' genoemd worden. Apo(a) bestaat uit 10 types van kringel IV en een kringel V. Van kringel IV types 1 en 3 tot en met 10 en kringel V is 1 kopie op het apo(a)-gen aanwezig. Het aantal kopieën van kringel IV type 2 kan variëren van 3 tot meer dan 40; dit aantal bepaalt de isovorm-grootte van het apo(a). De plasmaconcentratie Lp(a) is omgekeerd evenredig met de isovorm-grootte van het

apo(a), is sterk erfelijk bepaald en verschilt tussen bevolkingsgroepen.² Leeftijd, geslacht en omgevingsfactoren hebben slechts een minimale invloed hierop. De fysiologische functie van Lp(a) is nog steeds niet duidelijk. Op dit moment is de meest overtuigende hypothese voor de functie van Lp(a) dat het geoxideerde fosfolipiden wegvangt. Geoxideerde fosfolipiden circuleren gebonden aan Lp(a), bij voorkeur aan Lp(a) met een kleine apo(a)-isovorm.³ Het lijkt erop dat lage concentraties

geoxideerde fosfolipiden niet atherogeen zijn, maar hoge concentraties wel. Uit deze hypothese volgt dat een lage concentratie Lp(a) gunstig zou zijn, maar dat een hoge concentratie Lp(a) waarbij veel geoxideerde fosfolipiden circuleren, atherosclerose bevordert.

Naast de onzekerheid over de functie zijn er nog er vele andere vragen rond Lp(a), bijvoorbeeld: waar en hoe ontstaat Lp(a) en waar en hoe wordt het weer uit de circulatie verwijderd? Hoe en waarom worden Lp(a)-concentraties zo strikt genetisch gecontroleerd? Waarom verschillen Lp(a)-concentraties tussen individuen en tussen populaties? En waarom is het twee keer ontstaan in de zoogdier-evolutie (bij apen en mensen en bij egels)?

ROL BIJ ATHEROSCLEROSE EN TROMBOSE

Er zijn sterke aanwijzingen dat een verhoogde Lp(a)-concentratie een onafhankelijke risicofactor is voor premature hart- en vaatziekten bij zowel mannen als vrouwen.⁴

PATHOGENESE ATHEROSCLEROSE EN TROMBOSE

Lp(a) is aangetroffen in atherosclerotische plaques. Net als ldl wordt Lp(a) in de plaque opgenomen, waarbij de hoeveelheid Lp(a) in verhouding tot ldl in de plaque 3 keer hoger is dan in het plasma.⁵ Lp(a) is betrokken bij verschillende stappen in de pathogenese van atherosclerose. Figuur 2 geeft een schematische samenvatting hiervan. In het kort komt het erop neer dat Lp(a) migratie en proliferatie van gladde spiercellen bevordert en de chemotactische activiteit van monocytten induceert. Dit leidt tot verhoogde expressie van endotheliale adhesiemoleculen en schuimcelformatie.⁶ Atherosclerose ontwikkelt zich onder invloed van Lp(a) mogelijk nog agressiever dan onder invloed van ldl-partikels, doordat Lp(a)-partikels langer in de vaatwand verblijven. Zij hebben namelijk een hogere affiniteit voor de arteriële proteoglycanen en voor fibrine.

Vanwege de homologie van apo(a) met plasminogeen is geopperd dat Lp(a) protrombotisch kan werken door interferentie met de fysiologische rol van plasminogeen.⁷ Door deze protrombotische eigenschappen zou de Lp(a) trombose bij plaqueruptuur kunnen bevorderen.

LP(A) EN MORBIDITEIT

De grootte van het Lp(a) blijkt omgekeerd evenredig met de concentratie Lp(a) én met het risico op coronairlijden en CVA.⁸ Een recent onderzoek liet zien dat enkele genetische varianten in het gen voor Lp(a) geassocieerd waren met kleine Lp(a)-isovormen, waarbij kleine Lp(a)-isovormen op hun beurt verband hielden met een verhoogde concentratie Lp(a) en een verhoogd risico op coronairlijden.⁹

In een grote meta-analyse uit 2009, waarbij de gegevens van 126.634 personen uit 36 prospectieve onderzoeken waren geanalyseerd, werd overtuigend aangetoond dat een verhoogde Lp(a)-concentratie een onafhankelijke risicofactor is voor coronaire hartziekten en CVA. Het relatieve risico (RR) op coronaire hartziekten na correctie voor alle klassieke risicofactoren was 1,13 per standaarddeviatie (12,5 mg/l) bij een mediaan van 126 mg/l.⁴ Deze onpraktische maat is door de European Atherosclerosis Society aangepast, waarbij een concentratie onder de 80e percentiel als streefwaarde voor Lp(a) wordt aangehouden. In een Kaukasische populatie is de streefwaarde van Lp(a) < 500 mg/l.¹⁰

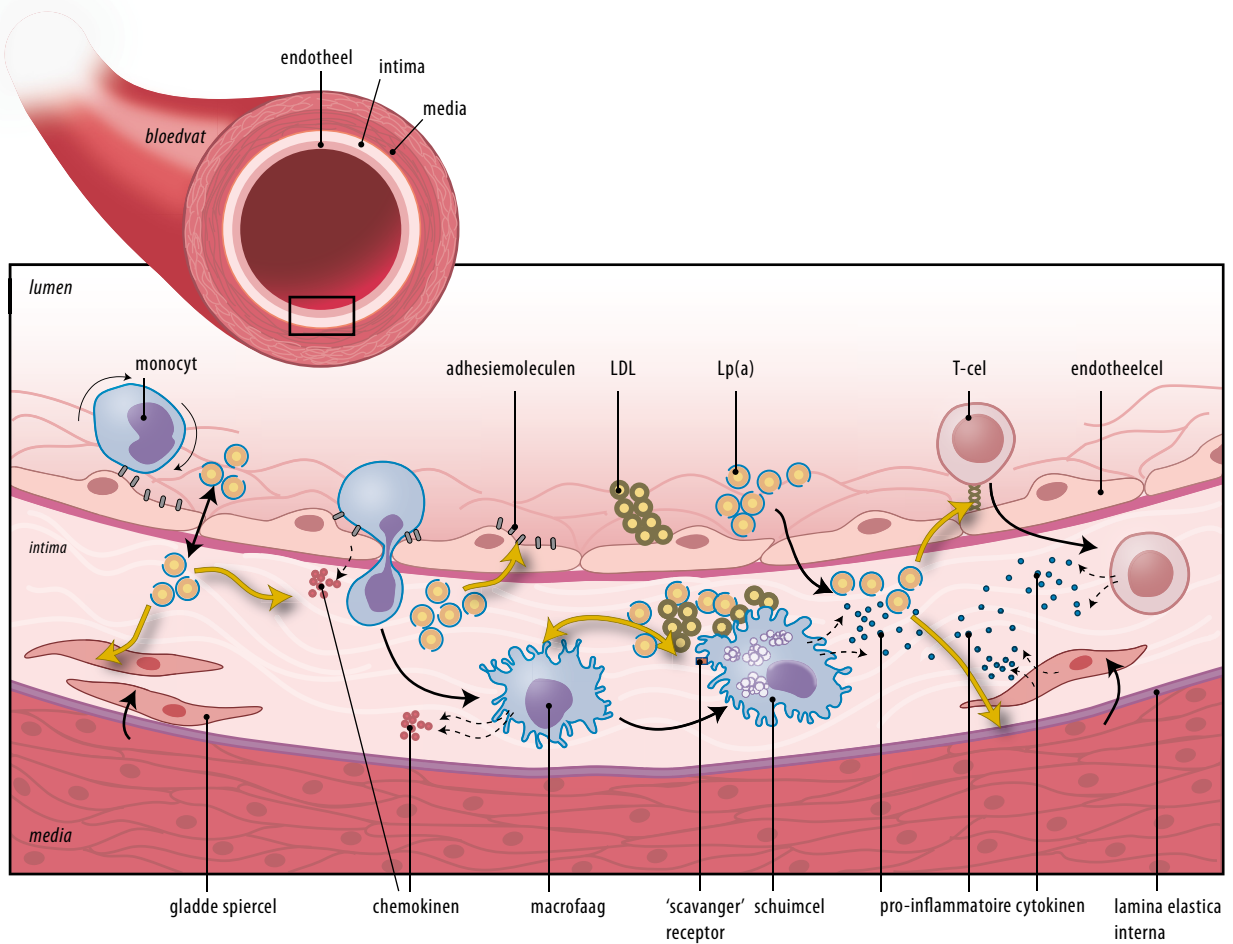
Vanwege de protrombotische eigenschappen van Lp(a) zou men verwachten dat een verhoogd Lp(a) ook een risicofactor voor trombose is. Tot nu toe is het bewijs hiervoor veel minder duidelijk. Een meta-analyse toonde een licht verhoogd risico voor het krijgen van een eerste trombose (RR: 1,77; 95%-BI: 1,14-2,72).¹¹ De verschillen tussen de geïncludeerde onderzoeken waren echter groot, zodat er geen definitieve conclusie kan worden getrokken.

VALKUILEN BIJ DE LP(A)-BEPALING

De belangrijkste problemen bij onderzoek naar Lp(a) zijn het feit dat er verschillende soorten Lp(a)-bepalingen worden gebruikt en het ontbreken van een goede internationale standaardisatie van de Lp(a)-meting. Hierdoor is de interpretatie van de rol van Lp(a) als cardiovasculaire risicofactor in klinische studies vertroebeld.

Verschuivende factoren dragen bij aan de complexiteit van de Lp(a)-bepaling, in het bijzonder de heterogeniteit van Lp(a) door de verschillende apo(a)-isovormen. Veel commercieel beschikbare Lp(a)-assays vertonen een vertekening die afhankelijk is van de isovorm-grootte. Dit komt doordat de meeste assays gebruik maken van antilichamen die epitopen op kringel IV type 2 herkennen. Deze assays onderschatten de concentratie Lp(a) in monsters met kleine apo(a)-isovormen, terwijl die juist het meest atherogeen zijn.^{3,4}

Er zijn wel betrouwbare ELISA's beschikbaar, gebaseerd op monoklonale antilichamen tegen een epitooop op kringel IV type 9. Deze hebben dit probleem in principe niet.¹² Het is daarom essentieel om bij een Lp(a)-bepaling na te gaan of er gebruik is gemaakt van een isovorm-onafhankelijk assay. Tenslotte is het in een onderzoeksetting mogelijk om een betrouwbare indruk van de hoeveelheid Lp(a) te krijgen met behulp van een uitgebreide analyse van lipoproteïneprofielen. Deze bepaling wordt verricht in plasma na ultracentrifugatie op basis van de cholesterolconcentratie.¹³⁻¹⁴



FIGUUR 2 Schematische weergave van de betrokkenheid van lipoproteïne a (Lp(a)) bij verschillende processen in de bloedvatwand die leiden tot atherosclerose. Lp(a) bevordert migratie en proliferatie van gladde spiercellen en induceert de chemotactische activiteit van monocyten. Dit leidt tot verhoogde expressie van endotheliale adhesiemoleculen en schuimcellformatie.

LP(A)-VERLAGENDE THERAPIE

De Lp(a)-concentratie is relatief ongevoelig voor leefstijlfactoren zoals lichaamsbeweging en dieet. Lp(a) wordt niet opgenomen door de ldl-receptor, waardoor statines geen goede therapeutische optie zijn. Ook fibraten, harsen en ezetimib hebben nagenoeg geen effect op de Lp(a)-concentratie.² Hoewel oestrogenen Lp(a) verlagen, hebben gerandomiseerde placebocontroleerde trials aangetoond dat er geen plaats is voor het gebruik hiervan in primaire of secundaire preventie van hart- en vaatziekten.¹⁵ Nicotinezuur is het enige lipidenverlagende geneesmiddel dat ook Lp(a) verlaagt. Het effect van nicotinezuur is dosisafhankelijk; met 2 g/dag kan maximaal 25% reductie van de Lp(a)-concentratie worden bereikt en met 3 g/dag

een maximale reductie van 38%.¹⁶ In Nederland is overigens 2 g/dag als maximale dosis geregistreerd. Een beperkende factor is dat nicotinezuur vaak slecht wordt verdragen, voornamelijk vanwege flushing. Recent is het placebocontroleerde gerandomiseerde AIM-HIGH-onderzoek vroegtijdig gestopt vanwege onvoldoende effect op de uitkomstmaten (www.nih.gov/news/health/may2011/nhlbi-26.htm). In deze trial werd de waarde van het toevoegen van nicotinezuur aan een statine onderzocht in relatie tot harde uitkomstmaten als het optreden van een myocardinfarct of CVA. De resultaten zijn op dit moment nog niet gepubliceerd. Het is interessant om te weten of de subgroep van personen met een hoge Lp(a)-concentratie wél baat heeft bij behandeling met nicotinezuur in combinatie met een statine.

Lipoproteïne-afereze verlaagt zowel de ldl- als Lp(a)-concentratie.¹⁷ In een longitudinaal onderzoek bij patiënten met coronairlijden en een verhoogde Lp(a)-concentratie (> 600 mg/l) werd met afereze een Lp(a)-verlaging van 36% gezien. In de periode waarin afereze werd toegepast werd een statistisch significante reductie van coronaire gebeurtenissen gezien.¹⁸ Tijdens deze behandeling daalde echter ook de ldl-concentratie, net als bij behandeling met nicotinezuur, zodat het niet goed is uit te maken wat verantwoordelijk is voor deze reductie van coronaire gebeurtenissen. Tot nu toe is er geen enkel onderzoek verschenen waaruit blijkt dat verlaging van de Lp(a)-concentratie alléén leidt tot een reductie van cardiovasculair risico.

MIDDELEN IN ONTWIKKELING

Tot slot zijn er nog een aantal geneesmiddelen in ontwikkeling die volgens voorlopige resultaten Lp(a)-waarden verlagen. Mipomersen is een middel dat behoort tot een nieuwe klasse lipidenverlagende medicatie, die werkt door inhibitie van apoB-synthese; zoals gezegd is apoB een essentiële component voor de vorming van Lp(a). Recent werd in klinisch fase III-onderzoek naar deze apoB-syntheseremmer een maximale daling van 31% van de Lp(a)-concentratie gezien.¹⁹ De cholesterolesertransferproteïne e(CETP)-remmer anacetrapib verlaagde Lp(a) met 38%.²⁰ In een onderzoek met 11 patiënten met reumatoïde artritis bleek de interleukine 6-receptorantagonist tocilizumab de Lp(a)-concentratie met 42,3% te verlagen.²¹ Bij het gebruik van eprotirom, een schildklierhormoonreceptorantagonist, werd een maximale daling van de Lp(a)-concentratie van 43% gezien.²² Kortom, mogelijk zijn er in de toekomst meer opties om de Lp(a)-concentratie te verlagen. Dan kan worden onderzocht wat het effect van Lp(a)-verlaging is op cardiovasculaire uitkomstmaten.

WAARDE VAN LP(A) ALS RISICOFACITOR

Basaal-wetenschappelijk onderzoek en klinisch onderzoek leveren steeds meer aanwijzingen voor een rol van Lp(a) bij de ontwikkeling en progressie van atherosclerose. Toch is de stap van een wetenschappelijk interessante factor naar een factor die meerwaarde heeft voor het cardiovasculair risicomanagement, niet eenvoudig. In het nieuwste concept van de CBO-richtlijn 'Cardiovasculair risicomanagement' (herziening 2011) wordt Lp(a) niet genoemd (www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/Overzicht-richtlijnen/Cardiovasculaire-aandoening/). Het actief verzamelen van meer risico-informatie (zoals de Lp(a)-concentratie) wordt wel expliciet afgeraden. Toevoeging van Lp(a) als cardiovasculaire risicofactor aan het huidige risicomodel is problematisch omdat er geen bewijs is dat dit een betere inschatting geeft van het risico op hart- en vaatziekten.

- **Lipoproteïne a (Lp(a)) is een atherogeen lipoproteïne met trombogene eigenschappen dat in structuur en grootte lijkt op een ldl-partikel.**
- **Er zijn steeds meer aanwijzingen dat Lp(a) een rol speelt in de pathogenese van atherosclerose en een onafhankelijke risicofactor is voor hart- en vaatziekten.**
- **Er bestaan verschillende isovormen van Lp(a); de kleine isovormen lijken sterker atherogeen.**
- **Voor de Lp(a)-bepaling dient men een betrouwbare, isovorm-onafhankelijke assay te gebruiken.**
- **Lp(a)-verlaging is te bereiken met nicotinezuur of Lp(a)-afereze, maar er is geen bewijs dat Lp(a)-verlaging ook het risico op hart- en vaatziekten verlaagt.**
- **Lp(a) is een onafhankelijke risicofactor voor hart- en vaatziekten, maar de klinische waarde is in de praktijk beperkt.**

Momenteel is er een scala aan additionele risicofactoren en -markers, zoals polsdruk, CRP, coronaire kalkscore en homocysteïne, waarvan de waarde in de cardiovasculaire risicoschatting nog op zijn minst onduidelijk is.²³ In vergelijking met deze 'concurrerende' risicofactoren is het verhoogde relatieve risico op hart- en vaatziekten bij een hoge Lp(a)-concentratie consistent aangetoond; dit risico is vergelijkbaar met dat bij een verhoogde CRP-concentratie.²³

Een van de knelpunten van het gebruik van Lp(a) en de andere nieuwe risicofactoren is dat er argumenten zijn om de risico-inschatting omhoog bij te stellen bij een verhoogde waarde, maar dat het onduidelijk is of het omlaag kan worden bijgesteld bij een lage waarde. Een groot probleem is ook dat er op dit moment geen enkel onderzoek beschikbaar is waarin werd aangetoond dat het omlaag brengen van een hoge Lp(a)-concentratie het risico op cardiovasculaire gebeurtenissen verlaagt. Het lijkt daarom niet zinnig de Lp(a)-concentratie te bepalen bij asymptomatische personen, laat staan hen te behandelen.

Internationaal blijft er discrepantie bestaan tussen richtlijnen op het gebied van cardiovasculair risicomanagement over het al dan niet meten van Lp(a).^{24,25} De adviezen lopen uiteen van zeer terughoudend zijn bij het bepalen tot niet alleen bepalen maar ook behandelen als de Lp(a)-concentratie verhoogd is bij patiënten met intermediair tot hoog risico op hart- en vaatziekten.²⁴

Bij patiënten met premature of progressieve hart- en vaatziekten kan een Lp(a)-bepaling meerwaarde hebben, zeker als de ziekte niet kan worden verklaard door de traditionele risicofactoren;²⁵ deze categorie patiënten valt buiten de richtlijnen voor cardiovasculair risicomanagement.

Samenvattend: de rol van de Lp(a)-concentratie bij het cardiovasculair risicomanagement is op dit moment beperkt.

CONCLUSIE

Hoewel er nog onduidelijkheid bestaat over de pathofysiologie, zijn er inmiddels sterke aanwijzingen dat Lp(a) een onafhankelijk risicofactor is voor atherosclerose en hart- en vaatziekten. Er zijn nog geen goede therapeutische opties voor het verlagen van Lp(a)-waarden, waardoor het ook moeilijk is om onderzoek te verrichten naar het effect van Lp(a)-verlaging op het risico op hart- en vaatziekten. Met de medicatie die in ontwikkeling is, zal dit mogelijk binnen afzienbare tijd veranderen.

Op dit moment is de toegevoegde waarde van het van Lp(a) als cardiovasculair risicofactor in de praktijk beperkt. Het routinematig bepalen van de concentratie wordt afgeraden in de CBO-richtlijn 'Cardiovasculair management'. Het aantal patiënten dat ondanks statine-gebruik hart- en vaatziekten krijgt, blijft echter aanzienlijk, waardoor er toenemende belangstelling is voor alternatieve risicofactoren als Lp(a).

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2011;155:A3582

 [Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

LITERATUUR

- Berg K. A new serum type system in man – the LP system. 1963;59:369-82.
- Enas EA, Chacko V, Senthilkumar A, Puthumana N, Mohan V. Elevated lipoprotein(a) – a genetic risk factor for premature vascular disease in people with and without standard risk factors: a review. *Dis Mon.* 2006;52:5-50.
- Tsimikas S, Clopton P, Brilakis ES, et al. Relationship of oxidized phospholipids on apolipoprotein B-100 particles to race/ethnicity, apolipoprotein(a) isoform size, and cardiovascular risk factors: results from the Dallas Heart Study. *Circulation.* 2009;119:1711-9.
- Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, Kaptoge S, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA.* 2009;302:412-23.
- Rodriguez CR, Seman LJ, Ordovas JM, et al. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. *Chem Phys Lipids.* 1994;67-68:389-98.
- Tziomalos K, Athyros VG, Wierzbicki AS, Mikhailidis DP. Lipoprotein a: where are we now? *Curr Opin Cardiol.* 2009;24:351-7.
- Marcovina SM, Koschinsky ML. Evaluation of lipoprotein(a) as a prothrombotic factor: progress from bench to bedside. *Curr Opin Lipidol.* 2003;14:361-6.
- Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA.* 2009;301:2331-9.
- Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med.* 2009;361:2518-28.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J.* 2010;31:2844-53.
- Sofi F, Marcucci R, Abbate R, Gensini GF, Prisco D. Lipoprotein (a) and venous thromboembolism in adults: a meta-analysis. *Am J Med.* 2007;120:728-33.
- Dati F, Tate JR, Marcovina SM, et al. First WHO/IFCC international reference reagent for lipoprotein(a) for immunoassay – Lp(a) SRM 2B. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42:670-6.
- Kulkarni KR. Cholesterol profile measurement by vertical auto profile method. *Clin Lab Med.* 2006;26:787-802.
- Proudfoot JM, Beilin LJ, Croft KD. PGF₂-isoprostanes formed during copper-induced oxidation of low-density lipoproteins are the prostaglandins that cross-react with PGE₂ antibodies. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995;206:455-61.
- Shlipak MG, Simon JA, Vittinghoff E, et al. Estrogen and progestin, lipoprotein(a), and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause. *JAMA.* 2000;283:1845-52.
- Scanu AM, Bamba R. Niacin and lipoprotein(a): facts, uncertainties, and clinical considerations. *Am J Cardiol.* 2008;101:44B-47B.
- Keller C. Apheresis in coronary heart disease with elevated Lp (a): a review of Lp (a) as a risk factor and its management. *Ther Apher Dial.* 2007;11:2-8.
- Jaeger BR, Richter Y, Nagel D, et al. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2009;6:229-39.
- Visser ME, Kastelein JJ, Stroes ES. Apolipoprotein B synthesis inhibition: results from clinical trials. *Curr Opin Lipidol.* 2010;21:319-23.
- Cannon CP, Shah S, Dansky HM, et al. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2010;363:2406-15.
- Schultz O, Oberhauser F, Saech J, et al. Effects of inhibition of interleukin-6 signalling on insulin sensitivity and lipoprotein (a) levels in human subjects with rheumatoid diseases. *PLoS ONE.* 2010;5:e14328.
- Ladenson PW, Kristensen JD, Ridgway EC, et al. Use of the thyroid hormone analogue eprotirome in statin-treated dyslipidemia. *N Engl J Med.* 2010;362:906-16.
- Helfand M, Buckley DI, Freeman M, et al. Emerging risk factors for coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009;151:496-507.
- Lippi G, Franchini M, Targher G. Screening and therapeutic management of lipoprotein(a) excess: Review of the epidemiological evidence, guidelines and recommendations. *Clin Chim Acta.* 2011;412:797-801.
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011;32:1769-1818.