

Impacto de los niveles de lipoproteína(a) en la estimación del riesgo cardiovascular

Impact of lipoprotein(a) levels on the estimation of cardiovascular risk

Dr. Walter Masson^{1,2}, Dr. Gabriel Waisman³, Dr. Pablo Corral^{2,4}, Dr. Augusto Lavalle Cobo^{2,5}, Dra. Melina Huerin³, Dr. Leandro Barbagelata¹, Dr. Daniel Siniawski¹

¹Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

²Grupo Argentino para el Estudio de la Lp(a) [GAELp(a)], Argentina

³Instituto Cardiovascular Lezica, San Isidro, Argentina

⁴Facultad de Medicina, Universidad FASTA, Mar del Plata, Argentina

⁵Sanatorio Otamendi, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Resumen

Introducción: Recientemente se ha diseñado un nuevo calculador de riesgo cardiovascular que incorpora los niveles de lipoproteína(a) (Lp[a]).

Objetivos: Estimar el riesgo cardiovascular en una población joven mediante el empleo del nuevo puntaje, además de identificar la reducción necesaria del colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad (LDLc) para contrarrestar el riesgo atribuible a la Lp(a).

Métodos: Se estimó el riesgo cardiovascular a lo largo de la vida con el nuevo puntaje, en pacientes jóvenes (30-50 años) en prevención primaria, tomando o no en consideración el valor de Lp(a). Cuando el riesgo estimado considerando los niveles de Lp(a) superó el riesgo basal, se calculó la reducción necesaria en los niveles de LDLc para equilibrar el riesgo atribuible a la Lp(a).

Resultados: En total, se incluyeron 247 pacientes (edad media 44,7 años, 71.8% hombres). El 18.2% de la población mostró valores altos de Lp(a) (> 50 mg/dl o > 125 nmol/l). Al calcular el riesgo a lo largo de la vida y considerar el valor de Lp(a), el riesgo global aumentó en el 64.1% de los casos (mediana 13.1%). El riesgo asociado con la Lp(a) pudo ser completamente compensado mediante la disminución del LDLc (promedio 27.6 mg/dl) en el 69% de los casos.

Conclusión: Al calcular el riesgo cardiovascular con el nuevo puntaje, aproximadamente dos tercios y un tercio de la población fueron recategorizados bidireccionalmente "hacia arriba" o "hacia abajo", respectivamente. La disminución del LDLc mitigó el aumento del riesgo causado por los niveles de Lp(a) en una proporción considerable de pacientes.

PALABRAS CLAVE: lipoproteína(a), riesgo cardiovascular, colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad

Abstract

Introduction: A new cardiovascular risk calculator incorporating Lipoprotein(a) (Lp[a]) levels has recently been developed.

Objectives: To estimate cardiovascular risk in a young population using the new score and identify the necessary reduction in low-density lipoprotein cholesterol (LDLc) to balance the risk attributable to Lp(a).

Methods: Cardiovascular risk throughout life was estimated with the new score in primary prevention patients aged 30 to 50 years, considering and not considering the value of Lp(a). When the estimated risk considering Lp(a) levels exceeded baseline risk, the necessary reduction in LDLc levels to balance the risk attributable to Lp(a) was calculated.

Results: A total of 247 patients were included (mean age 44.7 years, 71.8% men). Overall, 18.2% of the population had high Lp(a) values > 50 mg/dl or > 125 nmol/l). When calculating lifetime risk and considering the value of Lp(a), the overall risk increased in 64.1% of cases (median 13.1%). The risk associated with Lp(a) could be completely compensated by lowering LDLc (mean 27.6 mg/dl) in 69% of cases. **Conclusion:** When calculating cardiovascular risk with the new score, approximately two-thirds and one-third of the population were bidirectionally recategorized as "up" or "down," respectively. Lowering LDLc mitigated the increased risk caused by Lp(a) levels in a substantial proportion of patients.

KEYWORDS: lipoprotein(a), cardiovascular risk, low-density lipoprotein cholesterol

INTRODUCCIÓN

La lipoproteína(a) (Lp[a]) consiste en una molécula similar a la lipoproteína de baja densidad (LDL), que contiene una molécula de apolipoproteína B y que está unida covalentemente a una glucoproteína de peso molecular variable, la apolipoproteína (a), mediante un enlace disulfuro.¹ En los últimos años, varios estudios epidemiológicos y genéticos han demostrado que los niveles elevados de Lp(a) constituyen un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, relacionados con mecanismos inflamatorios, aterogénicos y trombóticos.² Las concentraciones de Lp(a) varían ampliamente entre individuos dentro de la misma población, así como entre diferentes grupos étnicos.³ Esta variabilidad complica el establecimiento de un umbral clínico de riesgo cardiovascular, aunque los valores > 50 mg/dl o > 125 nmol/l son los más comúnmente considerados.^{4,5}

Basados en grandes estudios epidemiológicos, se han desarrollado varios puntajes para predecir el riesgo cardiovascular.⁶⁻⁹ Los puntajes de riesgo clásicos incorporan factores de riesgo tradicionales como la edad, el sexo, la presión arterial, el hábito de fumar y los niveles de colesterol. Sin embargo, cabe destacar que las calculadoras de riesgo típicamente no incluyen los niveles de Lp(a) como variable predictiva. Ha habido avances notables en el reconocimiento de factores de riesgo no tradicionales, que podrían reclasificar a los pacientes en subgrupos de mayor riesgo. Estos incluyen marcadores inflamatorios, la detección de ateromatosis subclínica o la elevación de la Lp(a) sérica.¹⁰ Estos marcadores podrían ser de mucha utilidad en la población joven, en la que los puntajes tradicionales tienen dificultades, por usar horizontes temporales cortos y porque frecuentemente subestiman el riesgo.

En 2022, la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS, por su sigla en inglés) publicó un nuevo consenso sobre Lp(a).¹¹ Este incluye una nueva calculadora de riesgo que tiene en cuenta los niveles de Lp(a) junto con los factores de riesgo tradicionales. Esta calculadora estima el riesgo de sufrir un ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular hasta los 80 años, considerando

o no el valor de Lp(a). Además, nos permite inferir cómo la modificación de ciertos factores de riesgo como el colesterol asociado con las LDL (LDLc) puede ayudar a mitigar el exceso de riesgo relacionado con la Lp(a).¹²

Los objetivos de este estudio fueron: (a) estimar el riesgo cardiovascular hasta los 80 años utilizando el nuevo puntaje, en una muestra de pacientes jóvenes en prevención primaria; (b) calcular la reducción del LDLc necesaria para equilibrar el riesgo atribuible a la Lp(a).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de corte transversal. La muestra fue seleccionada de manera consecutiva en cuatro hospitales ubicados en las ciudades de Buenos Aires, San Isidro y Mar del Plata, Argentina, entre agosto de 2023 y febrero de 2024.

Criterios de inclusión: (a) pacientes de entre 30 y 50 años; (b) pacientes sin antecedentes de enfermedades cardiovasculares (prevención primaria); (c) pacientes que cuenten con al menos una prueba de laboratorio de Lp(a) en su historial médico. Dado que el valor de Lp(a) no varía sustancialmente a lo largo de la vida, el puntaje se calculó de manera independiente del tiempo transcurrido entre la medición lipídica y la inclusión del individuo en el estudio.

Criterios de exclusión: (a) triglicéridos > 400 mg/dl, ya que impide la estimación del valor de LDLc, que es esencial para calcular el puntaje; (b) pacientes con valores de laboratorio o presión arterial fuera del rango permitido por el nuevo puntaje, incluido colesterol total (135-300 mg/dl), LDLc (80-200 mg/dl), colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) (25-100 mg/dl) y presión arterial sistólica (90-200 mm Hg).

Los datos basales de los pacientes se recopilaron retrospectivamente a través del sistema de registros médicos hospitalarios. Se utilizaron ensayos colorimétricos y turbidimétricos para medir los niveles plasmáticos de triglicéridos, HDLc y colesterol total. Se utilizó la ecuación de Friedewald para calcular el LDLc. Los niveles séricos de glucosa, creatinina y hemoglobina A_{1c} glucosilada

se determinaron mediante pruebas estandarizadas. Dado que el nuevo puntaje permite ingresar el valor de Lp(a) tanto en mg/dl como en nmol/l, se aceptaron ambas unidades para esta investigación. Asimismo, no se empleó un factor de conversión entre mg/dl y nmol/l, ya que esta práctica no se recomienda debido a su considerable variabilidad.¹¹

Se calculó el nuevo puntaje recomendado por la EAS. Se estimó el riesgo cardiovascular a lo largo de la vida (hasta los 80 años), considerando y no considerando el valor de Lp(a). Se estableció el número de pacientes que experimentaron un cambio en el riesgo después de aplicar el puntaje basado en el valor de Lp(a). Además, se analizó el cambio porcentual en el puntaje utilizando la siguiente fórmula: $\text{puntaje inicial} / [(\text{puntaje con Lp(a)} - \text{puntaje inicial}) * 100]$. Además, en los casos en los que el riesgo cardiovascular estimado a lo largo de la vida considerando los niveles de Lp(a) superó el riesgo basal, se calculó la reducción en los niveles de LDLc necesaria para equilibrar el riesgo atribuible a la Lp(a). Es importante tener en cuenta que el puntaje permite una reducción máxima de 80 mg/dl de LDLc. Por lo tanto, analizamos adicionalmente el número de pacientes que lograron una compensación total o parcial del riesgo.

Análisis estadístico

Los datos continuos se compararon entre dos grupos utilizando la prueba de la t para datos distribuidos normalmente o la prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon para datos no distribuidos normalmente. En los casos que involucraban tres o más grupos, se utilizaron las pruebas de ANOVA o de Kruskal-Wallis, según la distribución de las variables. El análisis de datos categóricos se realizó utilizando la prueba de chi al cuadrado. Las variables continuas se presentan como media \pm desviación estándar (DE) o mediana (rango intercuartílico [RIC] del 25% al 75%), mientras que las variables categóricas se expresan como porcentajes. Se consideró significativo un valor de p menor de 0.05.

RESULTADOS

Un total de 247 pacientes (edad media 44.7 \pm 5.1 años, 71.8% hombres) fueron incluidos en el estudio. En cuanto a la etnia, el 96% de la población

estudiada tenía ascendencia europea. Globalmente, la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en la población fue solo del 1.2%, mientras que el 28.7% de los pacientes eran hipertensos. Es importante destacar que el 13.8% de los sujetos eran fumadores, mientras que el 31.3% tenían antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura. Las características basales de la población se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de la población.

Variables continuas, media (DE) o mediana (RIC)	n = 247
Edad, años	43.4 (5.1)
Índice de masa corporal, kg/m ²	26.4 (4.5)
Presión arterial sistólica, mm Hg	122.3 (13.2)
Presión arterial diastólica, mm Hg	77.4 (9.6)
Colesterol total, mg/dl	200 (54.8)
LDLc, mg/dl	124.2 (48.2)
HDLc, mg/dl	50.1 (14.8)
Triglicéridos, mg/dl	107 (75-163)
Lipoproteína(a), mg/dl	17 (9-44.3)
Lipoproteína(a), nmol/l	20.5 (11-79)
Glucemia, mg/dl	95.5 (10.2)
HbA _{1c} % (población con diabetes)	7.1 (1.3)
Creatinina, mg/dl	0.9 (0.2)
Variables categóricas, %	
Hombres	71.8
Diabetes tipo 2	1.2
Hipertensión arterial	28.7
Tabaquismo activo	13.8
Antecedente familiar de enfermedad vascular precoz	31.3
Estatinas	30.4

DE, desviación estándar; HbA_{1c}, hemoglobina glucosilada; HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; RIC, rango intercuartílico.

Se midió la Lp(a) en mg/dl en 77 individuos (mediana 17 mg/dl [RIC 9-44.3]) y en nmol/l en 170 pacientes (mediana 20.5 nmol/l [RIC 11-79]). En total, el 21.4% y el 17.6% de los pacientes mostraron niveles > 50 mg/dl o > 125 nmol/l de Lp(a), respectivamente. Considerando ambas formas de medición, podríamos concluir que el 18.2% de la población tenía un valor alto de Lp(a) según estos valores de corte.

Al calcular el riesgo cardiovascular hasta los 80 años considerando el valor de Lp(a), el riesgo global aumentó en el 64.1% de los casos, mientras

Tabla 2. Riesgo cardiovascular aumentado hasta los 80 años al considerar los valores de Lp(a) según diferentes subgrupos.

Subgrupo	Pacientes con mayor riesgo luego de la reclasificación	Aumento porcentual del riesgo (mediana [RIC])	p*	p**
Sexo				
Mujeres	62.7%	17.1% (7.4 a 44.7)	0.826	0.002
Hombres	64.2%	10.7% (2.4 a 38.8)		
Niveles basales de Lp(a)				
< 30 mg/dl o < 75 nmol/l	49.4%	4.6% (1.5 a 8.5)	< 0.001	0.001
30-50 mg/dl o 75-125 nmol/l	100%	23.9% (20 a 26.4)		
> 50 mg/dl o > 125 nmol/l	100%	56.8% (42.3 a 76.8)		

Lp(a), lipoproteína (a), RIC, rango intercuartílico.

*Entre las proporciones de pacientes con mayor riesgo después de la reclasificación.

**Entre los valores porcentuales del riesgo incrementado.

que el riesgo se mantuvo igual o disminuyó en el 35.9% de los sujetos. Entre los pacientes en los que el riesgo disminuyó, la reducción (mediana [RIC]) fue del 2.9% (-3.7% a -1.6%). Por otro lado, al evaluar a los sujetos en los que el riesgo aumentó, el incremento (mediana [RIC]) fue del 13.1% (4.1% a 42.3%).

La Tabla 2 muestra el incremento del riesgo cardiovascular hasta los 80 años al considerar los valores de Lp(a) en los subgrupos de pacientes según su sexo y los niveles basales de Lp(a).

Finalmente, al analizar la población en la que el riesgo aumentó después de considerar el valor de Lp(a), observamos que el exceso de riesgo podría ser completamente compensado mediante la disminución del LDLc (promedio 27.6 mg/dl) en el 69% de los casos. Por el contrario, el 31% no logró la compensación total del riesgo con la reducción máxima de LDLc (80 mg/dl) permitida por el sistema de puntuación. La representación gráfica de cómo modificar el LDLc para mitigar el exceso de riesgo atribuible a la Lp(a) se puede observar en la Figura 1.

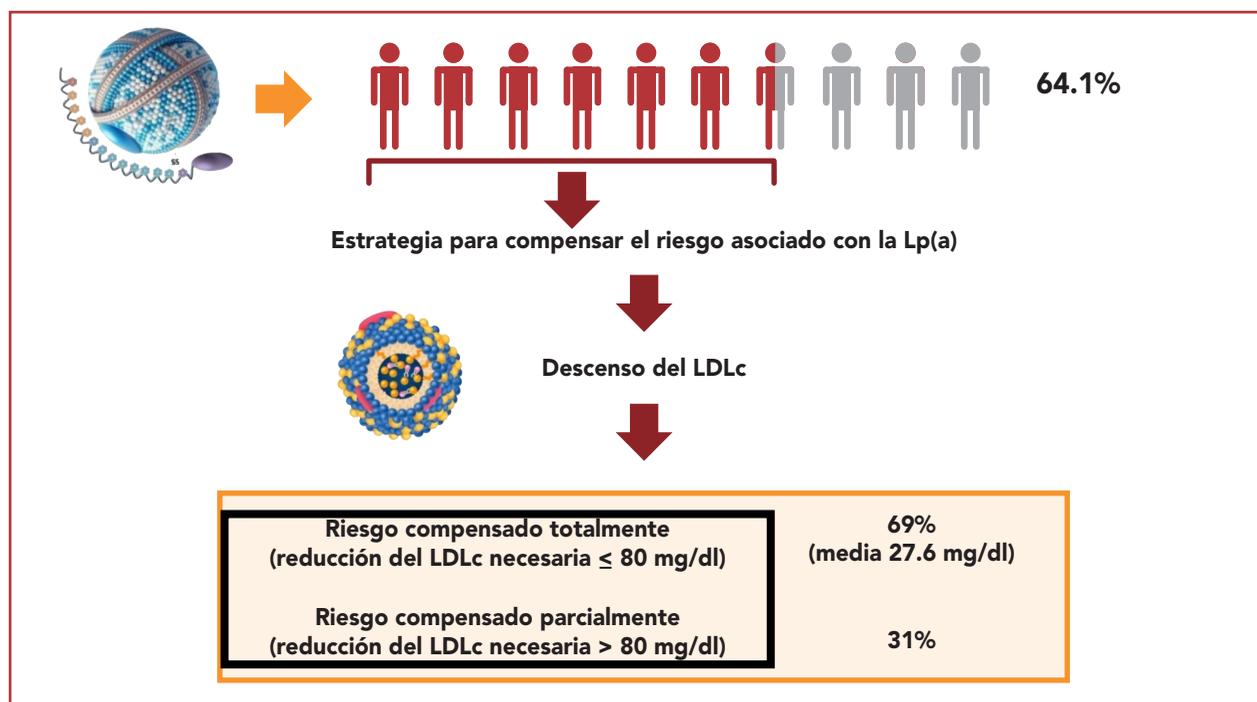


Figura 1. Población joven con mayor riesgo a lo largo de la vida, luego de considerar el valor de Lp(a).

Lp(a), lipoproteína (a), LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad.

DISCUSIÓN

Los niveles de Lp(a) están determinados principalmente por factores genéticos y permanecen estables a lo largo de la vida de un individuo.¹³ Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de Lp(a) varían entre las diferentes etnias, con niveles más altos en la población africana en comparación con los hispanos, asiáticos y europeos.¹⁴ La composición étnica en la Argentina muestra una variación significativa dependiendo de la ubicación geográfica de la muestra, con proporciones mayoritarias de ascendencia europea en los principales centros urbanos situados en la región central del país.¹⁵ Coincidiendo con estos datos, nuestro estudio reveló que casi toda la muestra presentaba ascendencia europea.

Los niveles de Lp(a) no muestran una distribución normal; en su lugar, su concentración está “sesgada hacia la izquierda”, con la mayoría de la población (aproximadamente el 70%) con niveles por debajo de 30 mg/dl o 75 nmol/l.¹⁶ Sin embargo, se observan comúnmente concentraciones elevadas de Lp(a), definidas por valores que exceden los 125 nmol/l o 50 mg/dl. De hecho, este patrón se observa en 1 de cada 5 individuos europeos. Los hallazgos de nuestro estudio son coincidentes con estos datos, ya que el 18.2% de la población mostró niveles elevados de Lp(a) utilizando los mismos valores de corte.

Estudios recientes sugieren que los niveles de Lp(a) están asociados de manera independiente con un aumento del riesgo cardiovascular, incluso después de considerar los factores de riesgo tradicionales.² La inclusión de la Lp(a) en los modelos utilizados para estratificar el riesgo podría mejorar significativamente la predicción del riesgo, identificando de manera más eficiente a los individuos que podrían beneficiarse de estrategias preventivas más intensivas. En nuestro estudio, cerca de dos tercios de la población mostró mayor riesgo cardiovascular a lo largo de la vida cuando se aplicó el puntaje considerando los valores de Lp(a). Los hallazgos de nuestra investigación concuerdan con los de otros trabajos publicados previamente. Por ejemplo, un estudio realizado en Italia, que involucró a sujetos de 45 a 84 años, encontró que los niveles elevados de Lp(a) predicen la aparición de eventos cardiovasculares a 15

años, y que la incorporación de la Lp(a) mejora la predicción del riesgo cardiovascular calculada por el puntaje de Framingham.¹⁷ De manera similar, Ghavami y col. concluyeron que la integración de los valores de Lp(a) en el modelo de Framingham mejoró la predicción del riesgo de enfermedad coronaria en una población iraní, sin aumentar significativamente la complejidad del modelo.¹⁸ Otro estudio que siguió a un grupo de participantes daneses durante 17 años mostró que la adición de los niveles extremos de Lp(a) a un modelo basal, que incluyó factores de riesgo convencionales, mejoró la predicción de eventos coronarios.¹⁹

Un hallazgo notable de nuestra investigación fue que la reclasificación del riesgo fue más pronunciada en las mujeres. Esta observación podría ser importante si consideramos las limitaciones asociadas con el uso de los puntajes de riesgo convencionales en las mujeres.²⁰ Como era de esperar, los valores más extremos de Lp(a) en nuestro estudio se vincularon con mayor proporción de sujetos reclasificados. Sin embargo, es notable que cerca del 50% de los pacientes con valores de Lp(a) < 30 mg/dl o < 75 nmol/l también fueron reclasificados “hacia arriba” por el nuevo puntaje. Este hallazgo lleva a reflexionar sobre las limitaciones de usar umbrales fijos de Lp(a), dado que la evidencia respalda que el riesgo aumenta de manera continua a medida que aumenta la concentración de Lp(a).²¹

El consenso de la EAS recomienda un manejo más intensivo de los factores de riesgo en pacientes con niveles altos de Lp(a).¹¹ En ausencia de terapias específicas para reducir la Lp(a), también permite estimar la reducción del LDLc necesaria para compensar el exceso de riesgo atribuible a la concentración elevada de Lp(a). En nuestro estudio, cerca del 70% de los pacientes pudieron “compensar” completamente el riesgo atribuido a la Lp(a) mediante la reducción del LDLc. De manera llamativa, la reducción promedio del LDLc requerida para compensar este riesgo es relativamente fácil de lograr con las herramientas terapéuticas convencionales (27.6 mg/dl). El uso de estatinas se asoció con un aumento en los niveles de Lp(a).^{22,23} Sin embargo, a pesar de dicho efecto, las estatinas siguen siendo la piedra angular del tratamiento para reducir el LDLc y, por lo tanto, el riesgo cardiovascular.¹¹ Por otro lado, los

inhibidores de la PCSK9 reducen los niveles de Lp(a) aproximadamente un 25%.²⁴ Los datos provenientes de grandes ensayos clínicos han demostrado que la reducción absoluta del riesgo cardiovascular con este tratamiento es mayor cuando los niveles basales de Lp(a) son más altos.²⁵ Sin embargo, los inhibidores de la PCSK9 no están indicados con el propósito específico de reducir la Lp(a).

Finalmente, un punto interesante a destacar resultaría ser la utilidad del nuevo puntaje para identificar sujetos que podrían beneficiarse con el uso de aspirina. Debido a su mecanismo de acción, el empleo de aspirina podría atenuar parte del estado proaterotrombótico relacionado con los niveles elevados de Lp(a). Reportes previos han demostrado que el uso de aspirina puede beneficiar a los individuos con ciertos genotipos asociados con niveles elevados de Lp(a).²⁶ Estos hallazgos son congruentes con un estudio observacional recientemente publicado, el cual demostró que el uso de aspirina se asoció con un riesgo significativamente menor de eventos coronarios en un grupo de sujetos en prevención primaria con niveles de Lp(a) superiores a 50 mg/dl.²⁷

Esta investigación presenta algunas limitaciones. En primer lugar, su naturaleza observacional implica la presencia potencial de una amplia gama de sesgos. En segundo lugar, el uso del nuevo puntaje que incorpora los valores de Lp(a) aún no ha sido validado en nuestro país. Por último, es importante tener en cuenta que los participantes incluidos en nuestro estudio provenían de centros especializados en prevención cardiovascular y eran predominantemente de ascendencia europea. Por lo tanto, las conclusiones obtenidas no deben extrapolarse automáticamente a la población general o a otras etnias.

CONCLUSIÓN

Este estudio evaluó, en una población joven, y por primera vez en nuestra región, una nueva herramienta predictiva que incorpora el valor de Lp(a) entre sus variables explicativas. Luego de aplicar el nuevo puntaje, una proporción significativa de la población joven analizada experimentó una recategorización, principalmente en dirección ascendente. Nuestros datos respaldan la sugerencia de realizar una reducción individualizada del LDLc

para disminuir el riesgo cardiovascular a un nivel que compense de manera adecuada el aumento del riesgo asociado con los niveles elevados de Lp(a).

BIBLIOGRAFÍA

1. Jawi MM, Frohlich J, Chan SY. Lipoprotein(a) the insurgent: a new insight into the structure, function, metabolism, pathogenicity, and medications affecting lipoprotein(a) molecule. *J Lipids* 3491764, 2020.
2. Bhatia HS, Wilkinson MJ. Lipoprotein(a): evidence for role as a causal risk factor in cardiovascular disease and emerging therapies. *J Clin Med* 11:6040, 2022.
3. Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol* 69:692-711, 2017.
4. Mach F, Baigent C, Catapano A, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 41:111-188, 2020.
5. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, et al. Use of lipoprotein(a) in clinical practice: a biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 13:374-392, 2019.
6. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 97:1837-1847, 1998.
7. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation* 105:310-315, 2002.
8. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 24:987-1003, 2003.
9. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 335:136, 2007.

10. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: A report of the American College of Cardiology/American Heart association task force on clinical practice guidelines. *Circulation* 139:e1082–e1143, 2019.
11. Kronenberg F, Mora S, Stros ES, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J* 43:3925-3946, 2022.
12. Kronenberg F, Mora S, Stros ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Frequent questions and responses on the 2022 lipoprotein(a) consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Atherosclerosis* 374:107-120, 2023.
13. Nordestgaard B, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts G, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 31:2844-2853, 2010.
14. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein(a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res* 57:1953-1975, 2016.
15. Paré G, Çaku A, McQueen M, Anand SS, Enas E, Clarke R, et al. Lipoprotein(a) levels and the risk of myocardial infarction among 7 ethnic groups. *Circulation* 139:1472-1482, 2019.
16. Muzzio M, Motti JMB, Paz Sepulveda PB, Yee M-c, Cooke T, Santos MR, Population structure in Argentina. *PLoS One* 13:e0196325, 2018.
17. 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. *J Am Coll Cardiol* 64:851-860, 2014.
18. Ghavami M, Abdshah A, Esteghamati S, Hafezi-Nejad N, Nakhjavani M, Esteghamati A. Serum lipoprotein(a) and reclassification of coronary heart disease risk; application of prediction in a cross-sectional analysis of an ongoing Iranian cohort. *BMC Public Health* 23:2402, 2023.
19. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol* 61:1146-56, 2013.
20. Tschiederer L, Seekircher L, Willeit P, Peters SAE. Assessment of cardiovascular risk in women: progress so far and progress to come. *Int J Womens Health* 15:191-212, 2023.
21. Berman AN, Biery DW, Besser SA, Singh A, Shiyovich A, Weber BN, et al. Lipoprotein(a) and major adverse cardiovascular events in patients with or without baseline atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 83:873-886, 2024.
22. Tsimikas S, Gordts PLSM, Nora C, Yeang C, Witztum JL. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *Eur Heart J* 41:2275-2284, 2020.
23. Feng T, Li Y, Xue X, Yang W, Li Q, Huang Y, et al. Association of statin use and increase in lipoprotein(a): a real-world database research. *Eur J Med Res* 28:212, 2023.
24. Yu Z, Hu L, Sun C, Wang Z, Zhang X, Wu M, et al. Effect of different types and dosages of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors on lipoprotein(a) levels: a network meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 81:445-453, 2023.
25. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stros ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk. *Circulation* 139:1483-1492, 2019.
26. Sukkari MH, Al-Bast B, Al Tamimi R, Giesing W, Siddique M. Is there a benefit of aspirin therapy for primary prevention to reduce the risk of atherosclerotic cardiovascular disease in patients with elevated lipoprotein (a)? A review of the evidence. *Am J Prev Cardiol* 15:100579, 2023.
27. Bhatia HS, Trainor P, Carlisle S, Tsai MY, Criqui MH, DeFilippis A, et al. Aspirin and cardiovascular risk in individuals with elevated lipoprotein(a): The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 13:e033562, 2024.