

Ο ρόλος της PCSK9 πρωτεΐνης στον μεταβολισμό της λιποπρωτεΐνης (a)

Ε. Κλούρας, Μ. Ελισάφ

Τομέας Παθολογίας, Ιατρική Σχολή,
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

The role of PCSK9 protein in lipoprotein (a) metabolism

E. Klouras, M. Elisaf

Department of Internal Medicine, Medical School,
University of Ioannina, Ioannina, Greece

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Η λιποπρωτεΐνη (a), που αποτελείται από ένα σωματίδιο LDL και την αποπρωτεΐνη (a), είναι ένα ξεχωριστό σωματίδιο, που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αθηροματική διαδικασία αλλά και προάγει τη θρόμβωση. Τα αυξημένα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης (a) αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, ενώ η μείωση των επιπέδων της αποτελεί πρόκληση στην κλινική πράξη. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι οι αναστολείς της PCSK9 πρωτεΐνης μειώνουν τα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης (a), χωρίς ωστόσο να είναι απόλυτα γνωστοί οι υποκείμενοι μηχανισμοί και η ακριβής σχέση μεταξύ της λιποπρωτεΐνης (a) και της PCSK9 πρωτεΐνης.

Λέξεις ευρετηρίου: Λιποπρωτεΐνη (a), πρωτεΐνη PCSK9, αναστολείς της PCSK9.

1. Η λιποπρωτεΐνη (a): Μια αθηρογόνος λιπιδαιμική παράμετρος

Η λιποπρωτεΐνη (a) [Lp(a)] είναι ένα σωματίδιο χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνών (LDL) πλούσιο σε χοληστερόλη που χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένες χημικές, βιολογικές και παθολογικές ιδιότητες, οι οποίες οφείλονται στην παρουσία μιας επιπρόσθετης

ABSTRACT: Lipoprotein (a), consisting of an LDL particle linked to an apoprotein (a), is a unique particle with both atherogenic and prothrombotic properties. Elevated lipoprotein (a) levels are independently associated with higher cardiovascular risk, while their reduction is challenging. New lipid-lowering drugs, such as PCSK9 inhibitors, seems to reduce lipoprotein (a) levels, however, the underlying mechanisms and the exact interaction between lipoprotein (a) and PCSK9 protein is not known.

Key words: Lipoprotein (a), protein PCSK9, PCSK9 inhibitors.

αποπρωτεΐνης, της αποπρωτεΐνης (a) [apo(a)], η οποία συνδέεται με την αποπρωτεΐνη B (ApoB), την κύρια δηλαδή αποπρωτεΐνη των LDL σωματιδίων, με έναν μονήρη δισουλφιδικό δεσμό.^{1,2} Η apo(a) συντίθεται στα ηπατοκύτταρα. Η σύνθεση της Lp(a) αποτελεί τον πιο σημαντικό παράγοντα που καθορίζει τα επίπεδα της στο πλάσμα.¹ Οι δυσμενείς δράσεις της Lp(a) συσχετίζονται τόσο με τη δυνατότητά της ως LDL σω-

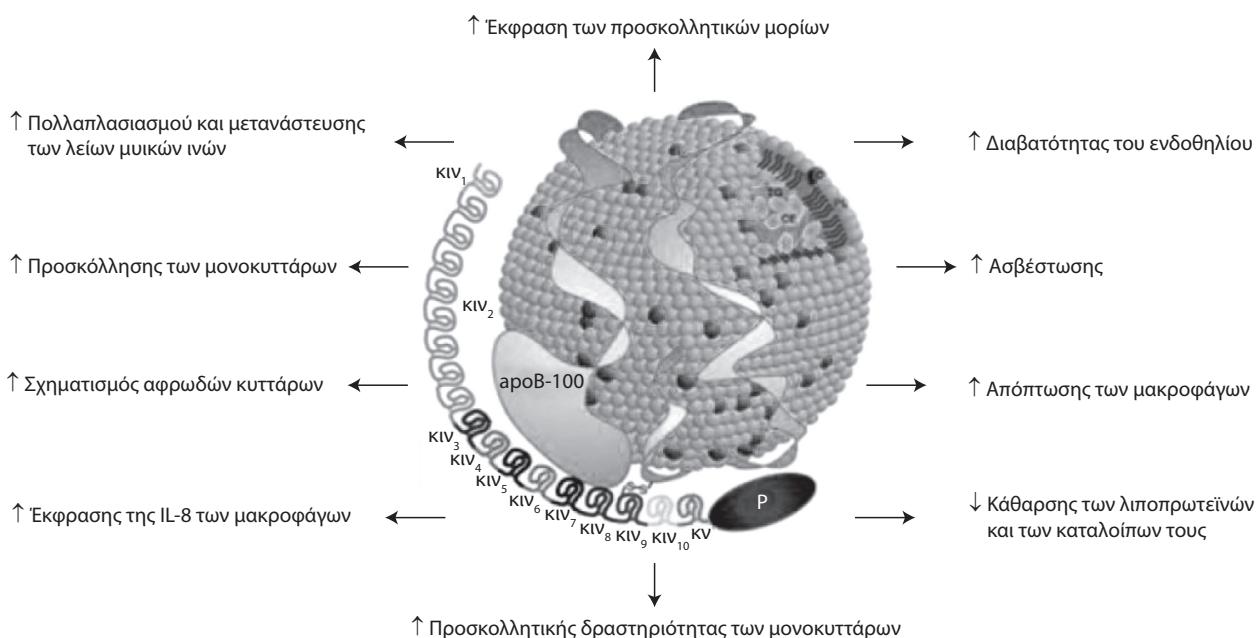
Ελισάφ Μωυσής, MD, FACA, FRSR
Τομέας Παθολογίας, Ιατρική Σχολή,
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, 451 10 Ιωάννινα
Τηλ: 26510-075 09, Fax: 26510-075 16
e-mail: egepi@cc.uoi.gr

Elisaf Moses, MD, FACA, FRSR
Department of Internal Medicine, Medical School,
University of Ioannina, GR-451 10 Ioannina, Greece
Tel: (+30) 26510-075 09, Fax: 26510-075 16
e-mail: egepi@cc.uoi.gr

ματίδιο να προάγει την εξέλιξη της αθηρωματικής διαδικασίας στο αγγειακό τοίχωμα, αφού μάλιστα φαίνεται ότι κατακρατάται σε μεγαλύτερο βαθμό στα τοιχώματα των αγγείων σε σύγκριση με τα LDL σωματίδια, ιδιαίτερα σε περιοχές με αγγειακή βλάβη, αλλά και στην εκλεκτική αναστολή της ινωδόλυσης [που οφείλεται στην αρο(a) η οποία έχει δομική ομοιότητα με το πλασμινογόνο].¹⁻³ Πράγματι, η αναστολή της ινωδόλυσης διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία ρήξης των αθηρωματικών βλαβών και οδηγεί σε θρόμβωση και απόφραξη του αυλού των αγγείων. Παράλληλα, η Lp(a) υφίσταται οξειδωτική μετατροπή και γλυκοζυλίωση, μεταβολές που αυξάνουν την αθηροθρομβωτική της ικανότητα.^{2,4} Επιπρόσθετα, η Lp(a) αυξάνει την έκφραση των μορίων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τη μετανάστευση των μονοκυττάρων, προάγει τη στρατολόγηση και ενεργοποίηση των φλεγμονώδων κυττάρων (για παράδειγμα των T-λεμφοκυττάρων), αναστέλλει την ενεργοποίηση του Tumor Growth Factor β (TGF-β) και αυξάνει τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των λείων μυικών και ενδοθηλιακών κυττάρων (σχήμα 1).² Πρόσφατα δεδομένα υποσημαίνουν τη σημασία των οξειδωμένων φωσφολιπιδίων που συσχετίζονται με την Lp(a) στην παθογένεια των ασταθών αθηρωματικών βλαβών.^{1,2,5} Υπάρχουν επίσης δεδομένα που συσχετίζουν τα επίπεδα της Lp(a) με την ασβέστωση των στεφανιαίων αγγείων καθώς και την ασβέστωση της αορτί-

κής βαλβίδας.^{6,7} Σύμφωνα με τις σύγχρονες οδηγίες για την αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών συνιστάται ο προσδιορισμός της Lp(a) με αξιόπιστες μεθόδους (ανοσοθολοσιμετρία ή ELISA) σε άτομα ενδιάμεσου/υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου και συγκεκριμένα σε άτομα με πρώιμη καρδιαγγειακή νόσο ή οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου, σε άτομα με υποτροπιάζοντα καρδιαγγειακά συμβάματα υπό αγωγή με στατίνη, σε ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία ή σε άτομα με >3% κίνδυνο εμφάνισης θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές οδηγίες).⁸ Πρέπει να σημειωθεί ότι η ανεύρεση επιπέδων Lp(a)>50 mg/dL σε άτομα ενδιάμεσου κινδύνου μετακινεί αυτά τα άτομα σε άτομα υψηλού κινδύνου. Επιθυμητά θεωρούνται επίπεδα Lp(a)<50 mg/dL, ενώ προτείνεται η χορήγηση νιασίνης για τη μείωση των επιπέδων της Lp(a) σε άτομα με υψηλότερα επίπεδα.⁸ Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η μείωση των πολύ υψηλών επιπέδων της Lp(a) με αφαίρεση (lipid apheresis) σε άτομα υψηλού κινδύνου υπό επιθετική υπολιπιδαιμική αγωγή μπορεί να μειώσει εντυπωσιακά τα επίπεδα όχι μόνο της Lp(a) αλλά και την επίπτωση των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων.⁹

Επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες έδειξαν ότι τα αυξημένα επίπεδα της Lp(a) είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου.¹⁰



Σχήμα 1. Lp(a) και αθηροθρομβωτική νόσος.

Τα επίπεδα της Lp(a) συσχετίζονται με τη σοβαρότητα της νόσου, καθώς και με αυξημένη θνητότητα. Μια μελέτη έδειξε ότι άτομα με επίπεδα Lp(a)>50 mg/dL έχουν διπλάσιο έως τριπλάσιο κίνδυνο για την εμφάνιση οξείας εμφράγματος του μυοκαρδίου.¹¹ Μάλιστα φαίνεται ότι ιδιαίτερα αυξημένα επίπεδα Lp(a) (>50 mg/dL) συσχετίζονται με επιτάχυνση της αθηρωατικής νόσου ακόμα και σε άτομα χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου. Μια μετα-ανάλυση 36 προοπτικών μελετών ($n=126.634$ άτομα) έδειξε ότι τα αυξημένα επίπεδα της Lp(a) είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου [σχετικός κίνδυνος 1,13 για κάθε κατά μια σταθερή απόκλιση αύξηση της Lp(a)], καθώς και για την εμφάνιση ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) [σχετικός κίνδυνος 1,10 για κάθε αύξηση της Lp(a) κατά μια σταθερή απόκλιση].¹² Ανάλυση των δεδομένων της μελέτης JUPITER έδειξε ότι σε άτομα υπό αγωγή με ροσουβαστατίνη, τα επίπεδα της Lp(a) αποτελούσαν σημαντικό παράγοντα του υπολειπόμενου (residual) καρδιαγγειακού κινδύνου.¹³ Πρόσφατη μελέτη από τη Δανία έδειξε ότι εάν συμπεριληφθούν τα αυξημένα επίπεδα της Lp(a) στους συμβατικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου βελτιώνεται σημαντικά η εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου καθώς και του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου.¹⁴ Πρέπει να αναφερθεί ότι υψηλά επίπεδα Lp(a) παρατηρούνται σε ασθενείς με FH, καθώς και ασθενείς με νεφρική νόσο.^{15,16} Πρέπει να επισημανθεί ότι τα οιστρογόνα, η ασπιρίνη, η ταμοξιφαίνη, η L-καρνιτίνη και η χορήγηση θυροξίνης σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό μπορούν να προκαλέσουν μικρές μειώσεις της Lp(a).¹

2. Lp(a), PCSK9 και άλλα φάρμακα

Αν και οι στατίνες δεν μειώνουν τα επίπεδα της Lp(a),¹⁷ τα νεότερα υπολιπιδαιμικά φάρμακα και συγκεκριμένα οι αναστολείς της πρωτεΐνης μεταφοράς εστέ-

ρων χοληστερόλης (CETP), η μιπομερσένη, οι αναστολείς της proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) και η λομιταπίδη φαίνεται ότι μειώνουν σημαντικά τα επίπεδα της Lp(a).^{1,2,18} Πρέπει να υπογραμμισθεί ότι επειδή το 30–45% της Lp(a) είναι χοληστερόλη,¹⁹ σε άτομα με υψηλά επίπεδα Lp(a) τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης μπορεί να υπολογίζονται ψευδώς αυξημένα, ενώ μπορεί να δίνεται η εντύπωση μειωμένης ανταπόκρισης στη θεραπεία με στατίνη. Για παράδειγμα, σε έναν ασθενή με Lp(a) 100 mg/dL και LDL χοληστερόλη 150 mg/dL, η πραγματική συγκέντρωση της LDL χοληστερόλης είναι 105 mg/dL [LDL χοληστερόλη – 45% \times Lp(a)]. Η χορήγηση 10 mg ατορβαστατίνης έχει ως αποτέλεσμα μείωση της LDL χοληστερόλης περίπου κατά 40% (δηλαδή κατά $40\% \times 105 = 42$ mg/dL). Επομένως μετά την αγωγή τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης ανέρχονται σε 108 mg/dL, μια τιμή που δίνει την εντύπωση μειωμένης ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Όπως φαίνεται στους πίνακες 1 και 2 οι αναστολείς της PCSK9 μειώνουν με δοσοεξαρτώμενο τρόπο τα επίπεδα της Lp(a) (κατά 14–30%), μειώσεις που ήταν αντιστρεπτές με τη διακοπή της θεραπείας και διατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας αγωγής. Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι τα αρχικά επίπεδα της Lp(a) επηρεάζουν την ανταπόκριση στη θεραπεία όσον αφορά στη μείωση της LDL χοληστερόλης [άτομα με επίπεδα Lp(a)>50 mg/dL εμφανίζουν κατά 6,8% μικρότερη μείωση της LDL χοληστερόλης και της ApoB]. Στις περισσότερες μελέτες (όχι όμως και σε όλες) παρατηρείται άλλοτε άλλου βαθμού συσχέτιση μεταξύ της μείωσης της Lp(a) και της μείωσης της LDL χοληστερόλης και της ApoB.¹⁸ Η μείωση της Lp(a) μπορεί να οφείλεται σε μείωση της σύνθεσής της, σε αύξηση του καταβολισμού της ή σε συνδυασμό και των δύο μηχανισμών. Πολλές μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των τριγλυκεριδίων (TRG) και των επιπέδων της Lp(a),²⁰

Πίνακας 1. Ανάλυση των μελετών φάσης II με τη χορήγηση.

Evolocumab/2 εβδομάδες (υποδόρια)

Δοσολογία	70 mg	105 mg	140 mg
Μεταβολή της Lp(a) ¹⁸	-13,8%	-25,2%	-29,5%

Evolocumab/4 εβδομάδες (υποδόρια)

Δοσολογία	280 mg	350 mg	420 mg
Μεταβολή της Lp(a) ¹⁸	-18,7%	-21,3%	-24,5%

Πίνακας 2. Ανάλυση των μελετών φάσης II με τη χορήγηση alirocumab σε δοσολογία 150 mg/2 εβδομάδες (υποδόρια).

Μεταβολή των επιπέδων της Lp(a) σε τρεις μελέτες φάσης II ²⁵	-30,3%
Μεταβολή των επιπέδων της Lp(a) στη μελέτη ODYSSEY LONG TERM ²⁷	-25,6%

μια παρατήρηση που συμβαδίζει με πειραματικά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι ο αποτελεσματικός καταβολισμός των πλούσιων σε TRG λιποπρωτεΐνών στην κυκλοφορία είναι απαραίτητος για τη σύσταση (παραγωγή) στις κυτταρικές επιφάνειες της Lp(a). Έτσι, άτομα με διαταραχές του καταβολισμού των πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνών (VLDL) και υπερτριγλυκεριδαιμία εμφανίζουν μειωμένα επίπεδα της Lp(a). Επιπρόσθετα, φάρμακα που αναστέλλουν τη σύνθεση της ApoB (όπως η μιπομερσένη) έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων της Lp(a), ένα εύρημα που επισημαίνει τον καθοριστικό ρόλο της ApoB και των LDL σωματιδίων για τον σχηματισμό της Lp(a).¹ Αν και δεν είναι γνωστό εάν η αναστολή της PCSK9 έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της σύνθεσης της ApoB, σε πειραματικά μοντέλα η αύξηση της κυκλοφορούσας PCSK9 αυξάνει τη σύνθεση της ApoB ανεξάρτητα από την παράλληλη μείωση του καταβολισμού των LDL-ApoB σωματιδίων διαμέσου των LDL υποδοχέων πιθανόν εξαιτίας αναστολής της αποδόμησης της ApoB.²¹ Όλα αυτά τα ευρήματα υπαινίσσονται ότι μετά τη χορήγηση αναστολέων της PCSK9 η μείωση της σύνθεσης της ApoB ή η μείωση της διαθεσιμότητας της LD-ApoB συμβάλλουν στη μείωση του σχηματισμού της Lp(a) και των επιπέδων της στο πλάσμα. Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν την άποψη ότι τόσο η σύνθεση της apο(a) όσο και η σύνθεση της ApoB διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη σύνθεση και έκκριση της Lp(a).²²

Υπάρχουν βάσιμα δεδομένα για τον σημαντικό ρόλο των νεφρών στον καταβολισμό της Lp(a). Όπως είναι γνωστό η apο(a) μετά τον αποχωρισμό της από τα LDL σωματίδια καταβολίζεται από ελαστάσες και πρωτεάσες και τα προϊόντα του καταβολισμού της απεκκρίνονται στα ούρα.²³ Εάν, όπως αναφέρθηκε, οι αναστολείς της PCSK9 προκαλούν μείωση του σχηματισμού της Lp(a), τα επίπεδα της ελεύθερης apο(a) θα είναι αυξημένα (αφού ο ρυθμός σύνθεσής της δεν μεταβάλλεται) με αποτέλεσμα αύξηση της απέκκρισής της ή των μεταβολιτών της στα ούρα. Επομένως ο προσδιορισμός της apο(a) ή των προϊόντων του κατα-

βολισμού της στα ούρα θα μπορούσε να βοηθήσει σημαντικά στην εκτίμηση των υποκείμενων μηχανισμών μείωσης της Lp(a).

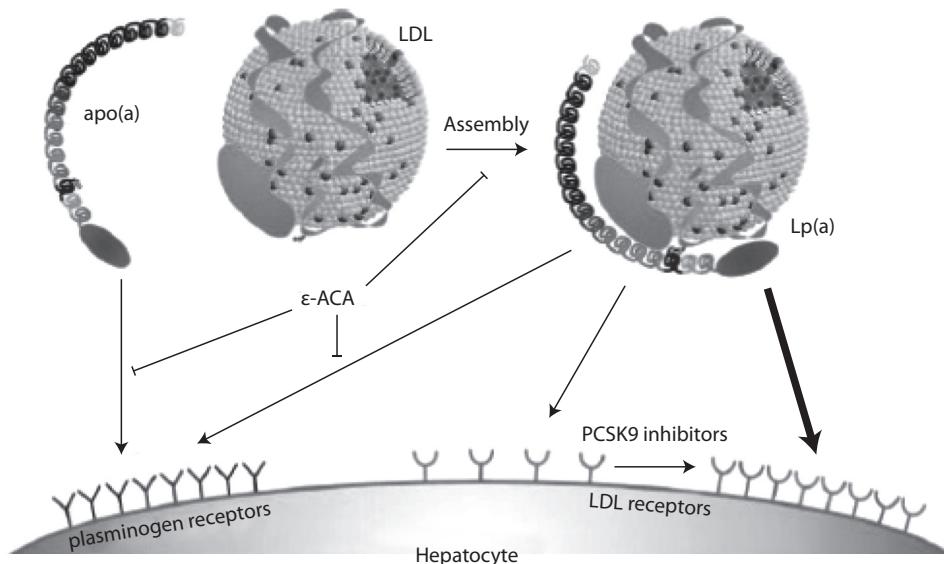
Υπάρχουν αντιφατικά δεδομένα για τους υποκείμενους μηχανισμούς που είναι υπεύθυνοι για τον καταβολισμό της Lp(a), καθώς και για τον ακριβή ρόλο των LDL υποδοχέων στον καταβολισμό της Lp(a). Πράγματι, ενώ οι ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία (FH) έχουν υψηλότερα επίπεδα Lp(a) σε σύγκριση με τα φυσιολογικά άτομα και αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιακής νόσου σε αυτούς τους ασθενείς,¹⁵ φάρμακα, όπως οι στατίνες, που αυξάνουν τη δραστηριότητα των LDL υποδοχέων, δεν μεταβάλλουν τα επίπεδα της Lp(a).²⁰ Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι το 10–15% των σωματιδίων της Lp(a) μετατρέπεται σε LDL σωματίδια μετά τον καταβολισμό της apο(a) και αυτά τα LDL σωματίδια πιθανόν καταβολίζονται με ταχύτερο ρυθμό με την ιδιαίτερα σημαντική αύξηση της δραστηριότητας των LDL υποδοχέων που επιτυγχάνεται με τη χορήγηση των φαρμάκων που αναστέλλουν τη δραστηριότητα της PCSK9. Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι τόσο *in vivo* όσο και *in vitro* οι LDL υποδοχείς έχουν τη δυνατότητα να προσλαμβάνουν την Lp(a).² Όπως φαίνεται στο σχήμα 2 η διαμέσου των αναστολέων της PCSK9 πολύ μεγάλη αύξηση του αριθμού των LDL υποδοχέων φαίνεται ότι διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη μείωση των επιπέδων της Lp(a) που παρατηρήθηκε στις κλινικές μελέτες χορήγησης των αναστολέων της PCSK9 alirocumab και evolocumab.^{18,24,25} Η άποψη αυτή φαίνεται ότι επιβεβαιώνεται από τα πολύ πρόσφατα δεδομένα της πειραματικής μελέτης των Romagnuolo et al.²⁶

3. Συμπεράσματα

Τα αυξημένα επίπεδα Lp(a) αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, χωρίς ωστόσο να υπάρχει αποτελεσματική και στοχευμένη θεραπεία για τη μείωσή τους. Η χορήγηση αναστολέων της PCSK9 φαίνεται ότι μειώνει σημαντικά τα επίπεδα της Lp(a), ενώ η ακριβής αλληλεπίδρασή τους δεν είναι ακόμη γνωστή.

Βιβλιογραφία

- Tsimikas S et al. Lipoprotein (a) as a potential causal genetic risk factor of cardiovascular disease: a rationale for increased efforts to understand its pathophysiology and develop targeted therapies. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:716–721
- Schmitz G et al. Lipoprotein (a) hyperlipidemia as cardiovascular risk factor: pathophysiological aspects. *Clin Res Cardiol Suppl* 2015; 10:21–25



Σχήμα 2. Ο καταβολισμός της Lp(a) διαμέσου των υποδοχέων του πλασμινογόνου και της LDL χοληστερολής.

Η apo(a) και οι λιποπρωτεΐνες που περιέχουν Αροβ εκκρίνονται ανεξάρτητα από τα ηπατοκύτταρα και σχηματίζουν τελικά την Lp(a). Η apo(a) αναγνωρίζεται από τους υποδοχείς του πλασμινογόνου και αυτός ο μηχανισμός φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον καταβολισμό της Lp(a) διαμέσου αυτών των υποδοχέων. Η apo(a) αναγνωρίζεται επίσης από τους LDL υποδοχείς μόνο όταν αυτή συνδέεται με τα LDL σωματίδια.² Όταν χορηγούνται μονοκλωνικά αντισώματα που αναστέλλουν την PCSK9 υπάρχει μεγάλη αύξηση του αριθμού των LDL υποδοχέων, όπως φαίνεται στο σχήμα, με αποτέλεσμα να υπάρχει η δυνατότητα μεγαλύτερου βαθμού καταβολισμού της Lp(a) διαμέσου αυτών των υποδοχέων.²⁶

3. Man LC et al. Targeting lipoprotein (a): an evolving therapeutic landscape. *Curr Atheroscler Rep* 2015, 17:502
4. Karabina SA et al. PAF-acetylhydrolase activity of Lp(a) before and during Cu(2+)-induced oxidative modification *in vitro*. *Atherosclerosis* 1996, 125:121–134
5. Dube J.B et al. Lipoprotein (a): more interesting than ever after 50 years. *Curr Opin Lipidol* 2012, 23:133–140
6. Vongpromek R et al. Lipoprotein (a) levels are associated with aortic valve calcification in asymptomatic patients with familial hypercholesterolemia. *J Intern Med* 2014 (Epub ahead of print)
7. Greif M et al. Lipoprotein (a) is independently correlated with coronary artery calcification. *Eur J Intern Med* 2013, 24:75–79
8. Nordestgaard BG et al. Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010, 31:2844–2853
9. Jacobson TA. Lipoprotein (a), cardiovascular disease, and contemporary management. *Mayo Clin Proc* 2013, 88:1294–1311
10. Lamon-Fava S et al. Lipoprotein (a) levels, apo(a) isoform size, and coronary heart disease risk in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Res* 2011, 52:1181–1187
11. Guan W et al. Race is a key variable in assigning lipoprotein (a) cutoff values for coronary heart disease risk assessment: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015, 35:996–1001
12. Emerging Risk Factors Collaboration et al. Lipoprotein (a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and non-vascular mortality. *JAMA* 2009, 302:412–423
13. Khera AV 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, 129:635–642
14. Kamstrup PR et al. Extreme lipoprotein (a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol* 2013, 61:1146–1156
15. Alonso R et al. Lipoprotein (a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *J Am Coll Cardiol* 2014, 63:1982–1989
16. Milionis HJ et al. Plasma and Lp(a)-associated PAF-acetylhydrolase activity in uremic patients undergoing different dialysis procedures. *Kidney Int* 1999, 56:2276–2285
17. Goudevenos JA et al. The effect of atorvastatin on serum lipids, lipoprotein (a) and plasma fibrinogen levels in primary dyslipidaemia—a pilot study involving serial sampling. *Curr Med Res Opin* 2001, 16:269–275
18. Raal FJ et al. Reduction in lipoprotein (a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *J Am Coll Cardiol* 2014, 63:1278–1288
19. Yeang C et al. '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-Clowering. *Curr Opin Lipidol* 2015, 26:169–178
20. Elisaf MS et al. Lipoprotein (a) concentrations in patients with various dyslipidaemias. *Ann Med* 1997, 29:305–309

21. Rashid S et al. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 promotes intestinal overproduction of triglyceride-rich apolipoprotein B lipoproteins through both low-density lipoprotein receptor-dependent and -independent mechanisms. *Circulation* 2014, 130:431–441
22. Lamon-Fava S et al. Lipoprotein (a) metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2014, 25:189–193
23. Edelstein C et al. Oxidative events cause degradation of apoB-100 but not of apo(a) and facilitate enzymatic cleavage of both proteins. *J Lipid Res* 2001, 42:1664–1670
24. Stein EA et al. Efficacy and safety of evolocumab (AMG 145), a fully human monoclonal antibody to PCSK9, in hyperlipidaemic patients on various background lipid therapies: pooled analysis of 1359 patients in four phase 2 trials. *Eur Heart J* 2014, 35:2249–2259
25. Gaudet D et al. Effect of alirocumab, a monoclonal proprotein convertase subtilisin/kexin 9 antibody, on lipoprotein (a) concentrations (a pooled analysis of 150 mg every two weeks dosing from phase 2 trials). *Am J Cardiol* 2014, 114:711–715
26. Romagnuolo R et al. Lipoprotein (a) Catabolism is Regulated by Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Through the Low Density Lipoprotein Receptor. *J Biol Chem* 2015, 290:11649–11662
27. Robinson JG et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015, 372:1489–1499

Ημερομηνία Υποβολής 02/06/2015
Ημερομηνία Αποδοχής 18/06/2015