

# Niveles elevados de lipoproteína (a) y riesgo de eventos clínicos relacionados con la estenosis valvular aórtica: una revisión sistemática

## *High Lipoprotein(a) Levels and Risk of Aortic Valve Stenosis Related Clinical Events: A Systematic Review*

WALTER MASSON<sup>1</sup>, MARTÍN LOBO<sup>2</sup>, LEANDRO BARBAGELATA<sup>1</sup>, RODRIGO BAGNATI<sup>1</sup>, PABLO OBERTI<sup>1</sup>, MARIANO FALCONI<sup>1</sup>, JUAN KRAUSS<sup>1</sup>, FLORENCIA PARCERISA<sup>1</sup>, RODOLFO PIZARRO<sup>2</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** Varios estudios han evaluado la asociación entre los niveles plasmáticos de lipoproteína (a) [Lp(a)] y la aparición de eventos relacionados con la estenosis valvular aórtica, aunque los resultados fueron contradictorios.

**Objetivo:** El objetivo de esta revisión fue analizar la capacidad predictiva de los niveles elevados de Lp(a) sobre los eventos clínicos relacionados con la estenosis valvular aórtica.

**Material y métodos:** Esta revisión sistemática se realizó de acuerdo con las recomendaciones PRISMA y STROBE. Se realizó una búsqueda en diferentes bases de datos con el objetivo de identificar estudios de cohorte que evaluaran la asociación entre los niveles de Lp(a) y los eventos de interés. El punto final primario fue la incidencia de eventos clínicos relacionados con la estenosis aórtica (reemplazo valvular aórtico, muerte u hospitalización). Esta revisión fue registrada en PROSPERO.

**Resultados:** Se consideraron elegibles para el análisis siete estudios observacionales con un total de 58 783 pacientes. Los valores elevados de Lp(a) se asociaron con un mayor riesgo de eventos relacionados con la estenosis valvular aórtica en la mayoría de los estudios evaluados (entre un 70% y aproximadamente 3 veces más riesgo), a pesar de ajustar por otros factores de riesgo.

**Conclusión:** Esta revisión sugiere que los niveles elevados de Lp(a) se asocian con una mayor incidencia de eventos clínicos relacionados con la estenosis valvular aórtica. Sin embargo, y considerando las limitaciones de este estudio, la utilidad clínica de la Lp(a) como marcador pronóstico en la enfermedad valvular aórtica deberá confirmarse en futuras investigaciones.

**Palabras clave:** Lipoproteína (a) - Estenosis valvular aórtica - Reemplazo valvular aórtico - Mortalidad - Revisión sistemática

### ABSTRACT

**Background:** Several studies have evaluated the association between lipoprotein(a) plasma levels [Lp(a)] and the occurrence of aortic valve stenosis related events, with contradictory results.

**Objective:** The main objective of this systematic review was to analyze the predictive capacity of elevated Lp(a) levels on major clinical events associated with aortic valve stenosis.

**Methods:** This systematic review was conducted in accordance with PRISMA and STROBE recommendations. A search was carried out in order to identify studies with a cohort design evaluating the association between Lp(a) levels and the events of interest. The primary endpoint was the incidence of clinical events related with aortic valve stenosis (aortic valve replacement, death or hospitalization). This review was registered in PROSPERO.

**Results:** Seven observational studies with a total of 58 783 patients were eligible for analysis. Our findings showed that the presence of elevated Lp(a) levels was associated with an increased risk of events related with aortic valve stenosis in most of the studies evaluated (between 70% and approximately 3-fold higher risk), despite adjusting for other risk factors.

**Conclusion:** This review suggests that elevated Lp(a) levels are associated with a higher incidence of aortic valve stenosis related clinical events. However, considering the limitations of this study, the clinical usefulness of Lp(a) as a prognostic marker in aortic valve disease should be confirmed in future investigations.

**Key words:** Lipoprotein (a) - Aortic valve stenosis - Aortic valve replacement - Mortality - Systematic review

### 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 glicoproteína de peso molecular variable, la apolipoproteína (a), mediante un enlace disulfuro. (1, 2) Con base en la evidencia actual,

REV ARGENT CARDIOL 2022;90:224-230. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.i3.20516>

Recibido: 24/01/2022 - Aceptado: 08/04/2022

**Dirección para separatas:** Walter Masson. E-Mail: [walter.masson@hospitalitaliano.org.ar](mailto:walter.masson@hospitalitaliano.org.ar). Tte. Gral. Juan Domingo Perón 4190. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina (C1199ABB). Tel: +54 1149590200.

<sup>1</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Perón 4190 (C1199ABB), Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Militar Campo de Mayo. Tte. Gral. Ricchieri S/N (B1659AMA), Buenos Aires, Argentina.

queda bien establecido que los niveles elevados de Lp(a) confieren un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (fundamentalmente de enfermedad coronaria). La asociación entre el mayor riesgo cardiovascular y los niveles elevados de Lp(a) ha surgido de estudios epidemiológicos y genéticos. (3-5)

La estenosis valvular aórtica se asocia con una reducción progresiva del orificio valvular y de la movilidad de las valvas. La estenosis valvular aórtica es la valvulopatía más frecuente y la más prevalente en la población de más edad, y la degeneración cálcica es la causa adquirida más común. (6)

Curiosamente, se ha observado dentro de las válvulas aórticas estenóticas una acumulación de lipoproteínas o precursores lipídicos. Estas incluyen partículas de LDL convencionales, LDL oxidadas y fosfolípidos oxidados. (7,8) Asimismo, varios estudios observacionales han evaluado la relación entre los niveles de Lp(a) y la calcificación aórtica. (9) Por otro lado, varios reportes provenientes en su mayoría de estudios de cohorte, han analizado si los niveles elevados de Lp(a) constituyen un factor de riesgo independiente para la progresión de la estenosis valvular aórtica o la aparición de eventos clínicos, aunque los resultados fueron discordantes. (10-17) La identificación de la Lp(a) como un potencial factor de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular (incluyendo la enfermedad valvular aórtica) ha despertado el interés de la industria en desarrollar terapias farmacológicas específicamente dirigidas a reducir sus niveles.

Por tanto, el objetivo principal de la presente revisión sistemática fue analizar la capacidad predictiva de los niveles elevados de Lp(a) sobre la ocurrencia de eventos clínicos relacionados con la estenosis valvular aórtica.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Esta revisión sistemática se realizó de acuerdo con las recomendaciones PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) y STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) desarrolladas para guiar la realización de revisiones sistemáticas y analizar estudios observacionales en epidemiología, respectivamente. (18,19)

Se realizó una búsqueda bibliográfica para detectar estudios que hayan evaluado la asociación entre los niveles de Lp(a) y los eventos clínicos relacionados con la estenosis valvular aórtica. Dos revisores independientes realizaron búsquedas en las bases de datos electrónicas de PubMed/MEDLINE, Embase, Science Direct, Scopus, Google Scholar y Cochrane Controlled Trials, utilizando el término “lipoprotein (a)”, solo o combinado con los siguientes términos: “aortic valve stenosis”, “aortic valve replacement”, “aortic stenosis mortality”, “aortic stenosis hospitalization”, “aortic valvulopathy” and “aortic valve calcification”.

Los siguientes criterios de inclusión fueron utilizados para seleccionar los estudios:

- 1) Estudios observacionales con un diseño de cohorte (prospectivo o retrospectivo). No se incluyeron estudios de serie de casos, transversales o de casos y controles

- 2) Estudios que compararon pacientes con o sin niveles elevados de Lp(a). No establecimos un punto de corte específico; algunos estudios utilizaron el tercilo más alto de Lp(a), y otros analizaron puntos de corte preestablecidos (ej.: 50 mg/dL)

- 3) Estudios que evaluaron la relación entre los niveles de Lp(a) y el riesgo de eventos clínicos relacionados con enfermedad valvular.

El punto final primario del estudio fue la incidencia de eventos relacionados con la estenosis valvular aórtica. Dicho punto final, definido de acuerdo con los eventos informados en cada estudio seleccionado, fue una combinación de eventos clínicamente relevantes, como el reemplazo valvular aórtico, la muerte o la hospitalización relacionada con la enfermedad valvular. La medida de asociación utilizada fue el Hazard Ratio (HR) con su respectivo intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

Dos revisores independientes evaluaron la calidad de los estudios incluidos mediante los criterios de la herramienta QUIPS (Quality in Prognostic Studies). (20) Cualquier discrepancia entre los dos revisores se resolvió mediante la participación de un tercer revisor.

Esta revisión sistemática fue registrada en PROSPERO.

La realización de un análisis cuantitativo (meta-análisis) no fue posible debido a la heterogeneidad de las poblaciones incluidas, los diferentes puntos de corte y métodos diagnósticos de Lp(a) utilizados y el tipo de eventos clínicos informados.

## RESULTADOS

En total, 7 estudios fueron identificados y considerados elegibles para el análisis cualitativo, incluyendo 58 783 pacientes. El diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios puede observarse en la Figura 1.

Todos los estudios incluidos fueron estudios observacionales de cohorte (prospectivos o retrospectivos). En todos los estudios se evaluó el nivel de sesgo. Un solo estudio fue identificado como de bajo riesgo de sesgo, y en los seis estudios restantes se observó un riesgo moderado. Dichos estudios tenían problemas metodológicos más frecuentemente relacionados con la deserción del estudio y el análisis o informe estadístico. La calidad de los estudios evaluados se puede observar en la Figura 2.

La edad media y la proporción de mujeres oscilaron entre 58 y 70,3 años y entre 31,7 y 72,7%, respectivamente. Tres estudios incluyeron pacientes con estenosis aórtica de leve a moderada (10-12), un estudio analizó sujetos con hipercolesterolemia familiar (13) y tres estudios evaluaron individuos pertenecientes a la población general. (14-16) El tiempo medio de seguimiento osciló entre 3,2 y 19,8 años.

En cuanto a los puntos de corte de Lp(a) utilizados, tres estudios consideraron el tercilo más alto del valor de Lp(a) (10-12), y otros tres analizaron un valor de Lp(a) preestablecido de 50 mg/dL (13-15). En el caso del estudio publicado por Kamstrup y col., se seleccionó para este análisis el subgrupo de pacientes con niveles de Lp(a) entre 67 y 89 mg/dL en comparación con el valor de referencia (<22 mg/dL) (16). Las características de los estudios incluidos pueden observarse en la Tabla 1.

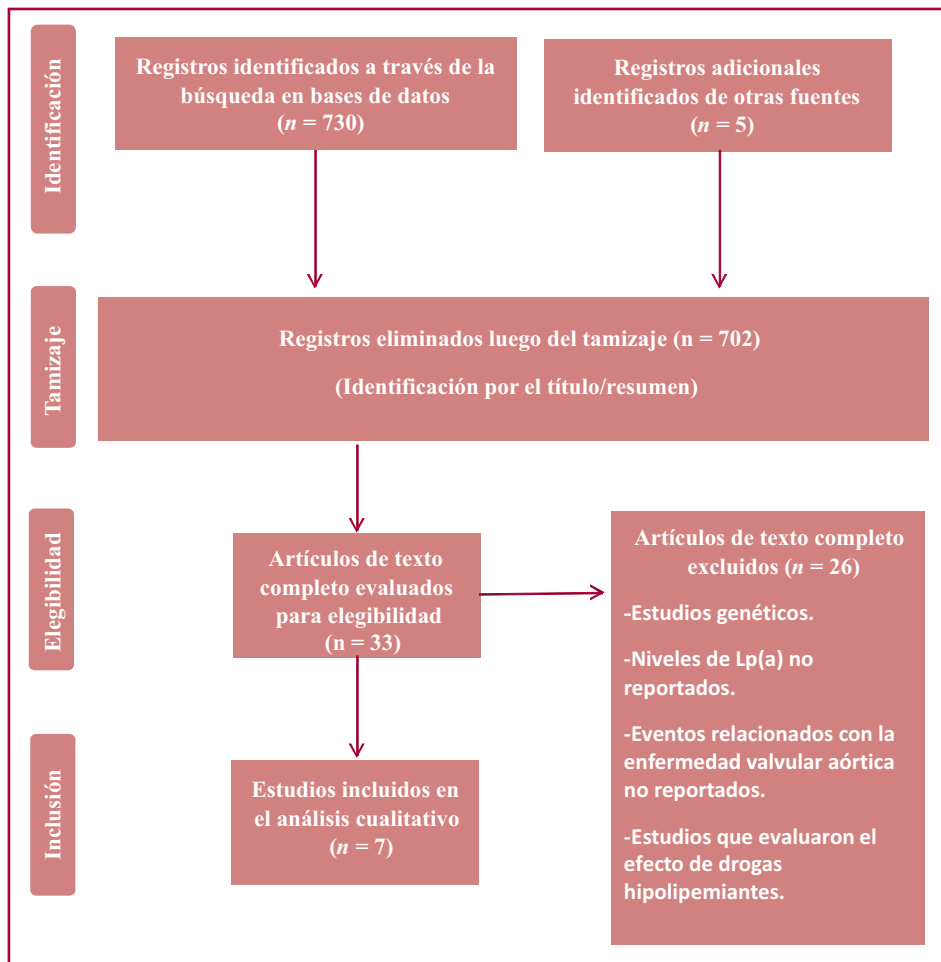


Fig. 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios

**Dominios para la evaluación del riesgo de sesgos**

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	General
Liu y col.10	+	-	+	+	-	+	-
Capoulade y col.11	+	+	+	+	+	-	-
Zheng y col.12	+	-	+	-	+	+	-
Pérez de Isla y col.13	+	+	+	+	+	+	+
Zheng y col.14	+	+	-	+	-	+	-
Arsenault y col.15	+	+	+	-	+	-	-
Kamstrup y col.16	+	-	+	+	+	-	-

**Dominios**

D1: Sesgo debido a la participación.  
 D2: Sesgo debido a la deserción.  
 D3: Sesgo debido a la medición del factor pronóstico.  
 D4: Sesgo debido a la medición del punto final.  
 D5: Sesgo debido a confundidores.  
 D6: Sesgo debido al análisis estadístico y al reporte.

**Evaluación**

⊗ Alto  
 - Moderado  
 + Bajo

Fig. 2. Evaluación de sesgos en los estudios incluidos.

**Tabla 1.** Características de los estudios incluidos.

Estudio	N	Población	Grupos de Lp(a) evaluados (mg/dL)	Metodología usada	Eventos relacionados con la estenosis valvular aórtica evaluados	Seguimiento (años)
Liu y col. <sup>10</sup>	359	>18 años. Estenosis valvular aórtica leve a moderada (velocidad pico >2,5 y <4m/s). Hombres: 58,3%	>38,15 vs. ≤38,15	Regresión de Cox.  Ajustado por la edad, el sexo y los factores de riesgo tradicionales.	RVA o muerte cardíaca	3,2
Capoulade y col. <sup>11</sup>	219	>18 años. Estenosis valvular aórtica leve a moderada (velocidad pico >2,5 y <4m/s). Hombres: 60%	>58,5 vs. ≤58,5	Regresión de Cox.  Ajustado por la edad, el sexo y la gravedad de la estenosis aórtica basal.	RVA o muerte cardíaca	3,5
Zheng y col. <sup>12</sup>	145	> 50 años. Estenosis valvular aórtica con una velocidad pico > 2,5 m/s y calcificación aórtica. Hombres: 68,3%	>35 vs. ≤35	Regresión de Cox.  Ajustado por la edad, el sexo, los factores de riesgo tradicionales, los antecedentes de ECV y la gravedad de la estenosis aórtica basal.	RVA o muerte	5
Pérez de Isla y col. <sup>13</sup>	3712	>18 años. Hipercolesterolemia Familiar Hombres: 65,7%,	>50 vs. ≤50	Regresión de Cox.  Ajustado por la edad, el sexo, los antecedentes de ECV y los factores de riesgo tradicionales.	RVA	7,5
Zheng y col. <sup>14</sup>	17 745	Población general. 39 -79 años. Hombres: 55,1%.	>50 vs. ≤50	Regresión de Cox.  Ajustado por la edad, el sexo, los antecedentes de ECV y el C-LDL.	Muerte u hospitalización	19,8
Arsenault y col. <sup>15</sup>	17 553	Población general entre 39 y 79 años. Hombres: 44%.	≥50 vs. <50	Regresión de Cox.  Ajustado por la edad, el sexo, tabaquismo y el C-LDL.	Muerte u hospitalización	11,7
Kamstrup y col. <sup>16</sup>	19050	Población general. >20 años. Hombres: 44%.	67-89 vs. <22	Regresión de Cox.  Ajustado por la edad, el sexo y los factores de riesgo tradicionales.	RVA	5

C-LDL: Colesterol ligado a la lipoproteína de baja densidad; ECV: Enfermedad cardiovascular; RVA: Reemplazo valvular aórtico.

El análisis cualitativo mostró que dos estudios no informaron una asociación significativa entre los valores elevados de Lp(a) y el punto final primario, aunque la tendencia fue marcadamente a favor de la asociación en uno de ellos. Por el contrario, los cinco estudios restantes informaron un mayor riesgo de eventos relacionados con la estenosis valvular aórtica en aquellos pacientes con valores de Lp(a) más altos, en un rango entre un 70% y alrededor de 3 veces más riesgo, a pesar de ajustar por los factores de riesgo tradicionales (Figura 3).

**DISCUSIÓN**

En esta revisión sistemática, los niveles elevados de Lp(a), en comparación con los niveles más bajos, se asociaron con una mayor incidencia de eventos clínicos relacionados con la estenosis valvular aórtica casi en la totalidad de los estudios evaluados.

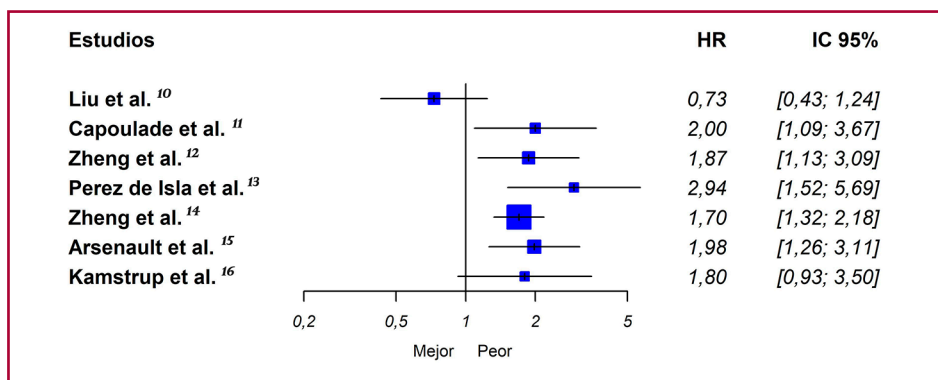
Un conjunto creciente de información sugiere que los lípidos podrían desempeñar un rol en la fisiopatología de la estenosis valvular aórtica. (6) Asimismo, un estudio genómico reveló que ciertos polimorfismos en el locus del gen de Lp(a) se asocian con un mayor riesgo de calcificación valvular. (21)

El principal transportador plasmático de fosfolípidos oxidados es la Lp(a). Se ha demostrado que estos fosfolípidos modificados promueven la mineralización y la calcificación valvular a través de la regulación positiva de las especies reactivas de oxígeno y de las citocinas inflamatorias liberadas por los macrófagos. (6,22). Además, dentro de la válvula, la fosfolipasa A2 asociada a las lipoproteínas utiliza fosfolípidos oxidados para generar lisofosfatidilcolina, enzima que ha demostrado “in vitro” un efecto sobre la mineralización. (23,24) Por otro lado, otros mecanismos no relacionados con los fosfolípidos oxidados han sido propuestos: la Lp(a) aumenta significativamente la actividad de la fosfatasa alcalina, la liberación de fosfato, los depósitos de calcio, la hidroxiapatita, la apoptosis celular, la formación de vesículas en la matriz extracelular y la fosforilación de ciertas proteínas involucradas en la transducción de señales. (22)

La calcificación es uno de los procesos más relevantes que determina la progresión de la estenosis aórtica. Reportes previamente publicados mostraron que la presencia de calcificación valvular tiene un valor pronóstico significativo. (25-27). En este sentido, valores elevados de Lp(a) podrían favorecer la calcificación valvular y, en consecuencia, aumentar el riesgo de eventos clínicos relacionados con la valvulopatía. En línea con los hallazgos fisiopatológicos previamente comentados, la mayoría de los estudios evaluados en esta revisión mostró una asociación positiva y significativa entre los valores de Lp(a) y los eventos clínicos relacionados con la enfermedad valvular aórtica.

Al analizar individualmente los estudios incluidos en esta revisión sistemática, los resultados no siempre fueron concordantes. Por un lado, cuando analizamos los estudios que evaluaron poblaciones con un grado previo de estenosis aórtica, dos estudios mostraron una asociación significativa entre los niveles elevados de Lp(a) y el punto final primario (11,12), mientras que un tercer estudio no lo hizo. (10) En este último caso, el estudio solo incluyó pacientes chinos [potencial variación étnica del efecto de la Lp(a)], el punto de corte de Lp(a) fue bajo y el tiempo de seguimiento fue menor en comparación con los otros dos estudios. Por otro lado, dos de los estudios que evaluaron la misma asociación en la población general encontraron una conexión significativa (14,15), pero no así un tercer estudio. El resultado en este último caso mostró una clara tendencia a favor de la asociación, y debe considerarse además que el tiempo de seguimiento fue notablemente más corto en este estudio en comparación con los otros dos. (16) El único estudio que evaluó pacientes con hipercolesterolemia familiar, mostró una asociación significativa entre los valores elevados de Lp(a) y los eventos valvulares. Una revisión previamente publicada mostró hallazgos similares a nuestra investigación. (9) Sin embargo, dicha revisión incluyó en su enorme mayoría estudios con un diseño de corte transversal o de casos y controles. Asimismo, un meta-análisis evaluó la asociación entre la estenosis aórtica y las diferentes variantes genéticas de Lp(a). (28) En consecuencia, hasta donde sabemos, esta es la primera

**Fig.3.** Efecto de los niveles elevados de Lp(a) sobre los eventos relacionados con la estenosis valvular aórtica. Hazard ratios (HR) e intervalos de confianza (IC) del 95%.



revisión sistemática basada en estudios observacionales de cohorte que examinó específicamente el efecto de la Lp(a) sobre los eventos clínicos relacionados con la estenosis valvular aórtica.

Las concentraciones de Lp(a) varían ampliamente entre individuos dentro de la misma población, así como entre grupos de diferentes etnias. (29) Esta variación complica la determinación de un umbral de riesgo clínico universal, que actualmente se considera > 50 mg/dL. Los estudios incluidos en nuestro análisis consideraron diferentes puntos de corte para dicho marcador lipídico. Por tanto, no podemos establecer, a partir de nuestra revisión, cuál sería el punto de corte de Lp(a) con mayor poder predictivo. Asimismo, y tomando en cuenta las variaciones de este marcador en las diferentes poblaciones, sería de buena práctica contar con investigaciones locales y no extrapolar resultados obtenidos en otras regiones.

Hasta la fecha, no existen tratamientos médicos efectivos para la estenosis valvular aórtica. La evidencia de los ensayos controlados aleatorios mostró que la terapia hipolipemiente basada en estatinas no se asoció con una reducción de los eventos relacionados con la estenosis aórtica calcificada. (30) Como sabemos, las estatinas son ineficaces o pueden inclusive aumentar los niveles séricos de Lp(a). (31,32) La niacina reduce la Lp(a) entre un 20% y un 25%. Sin embargo, los ensayos clínicos con estos agentes no mostraron una reducción de los eventos cardiovasculares mayores y actualmente su uso no se encuentra recomendado. (33) A diferencia de la niacina, se ha demostrado que los inhibidores de PCSK9 reducen los niveles de Lp(a) y disminuyen los eventos cardiovasculares. Además, un estudio reciente con dichos fármacos ha demostrado resultados prometedores en la disminución de la tasa de progresión de la estenosis aórtica. (34) La mayor reducción de los niveles de Lp(a) con los inhibidores de PCSK9, en comparación a las estatinas, podría explicar el beneficio de estas drogas en la estenosis aórtica. (35) Nuevas terapias para reducir los niveles de Lp(a) se encuentran en desarrollo, incluyendo un oligonucleótido antisentido que se une selectivamente al ARN mensajero que codifica la apolipoproteína (a). (36) Sin embargo, su papel potencial en el tratamiento de la estenosis aórtica deberá demostrarse en futuros ensayos clínicos.

Esta revisión sistemática presenta algunas limitaciones. Primero, no pudimos realizar un análisis cuantitativo (meta-análisis) debido a la heterogeneidad clínica (características de las poblaciones, diferentes puntos de corte de Lp(a), eventos aórticos reportados y tiempos de seguimiento). En segundo lugar, aunque el número de pacientes en los estudios publicados por Zheng y col. (14) y Arsenault y col. (15) no fue exactamente el mismo y el tiempo de seguimiento era diferente, probablemente se obtuvieron de la misma base de datos. En consecuencia, no podemos descartar algún grado de superposición en los eventos identificados en los primeros años de seguimiento. En tercer lugar, nuestra revisión incluyó solo estudios observacionales. En

consecuencia, es probable que existan sesgos y factores de confusión relacionados con este tipo de diseños. Finalmente, se incluyeron pocos estudios en nuestra revisión. Sin embargo, hasta que se desarrollen más estudios y de mejor calidad, nuestra revisión analizó la mejor evidencia disponible hasta la fecha.

## CONCLUSIÓN

Nuestros datos sugieren que los niveles elevados de Lp(a) se asocian con una mayor incidencia de eventos clínicos relacionados con la estenosis valvular aórtica. Sin embargo, y considerando las limitaciones de esta revisión, la utilidad clínica de la Lp(a) como marcador pronóstico en la enfermedad valvular aórtica deberá confirmarse en futuras investigaciones.

## Conflictos de interés

Ninguno.

## Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención económica como financiamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Vavuranakis MA, Jones SR, Cardoso R, Gerstenblith G, Leucker TM. The role of Lipoprotein(a) in cardiovascular disease: Current concepts and future perspectives. *Hellenic J Cardiol* 2020;61:398-403. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2020.09.016>.
2. 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* 2020;2020:3491764. <https://doi.org/10.1155/2020/3491764>.
3. Forbes CA, Quek RG, Deshpande S, Worthy G, Wolff R, Stirk L, et al. The relationship between Lp(a) and CVD outcomes: a systematic review. *Lipids Health Dis*. 2016;15:95. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0258-8>.
4. Wang Z, Zhai X, Xue M, Cheng W, Hu H. Prognostic value of lipoprotein (a) level in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Lipids Health Dis* 2019;18:150. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1092-6>.
5. Saleheen D, Haycock PC, Zhao W, Rasheed A, Taleb A, Imran A, et al. Apolipoprotein(a) isoform size, lipoprotein(a) concentration, and coronary artery disease: A mendelian randomisation analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:524-33. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30088-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30088-8).
6. Natarska J, Kopytek M, Undas A. Aortic valvular stenosis: Novel therapeutic strategies. *Eur J Clin Invest* 2021;51:e13527. <https://doi.org/10.1111/eci.13527>.
7. Yetkin E, Waltenberger J. Molecular and cellular mechanisms of aortic stenosis. *Int J Cardiol* 2009;135:4-13. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.03.108>.
8. Yeang C, Wilkinson MJ, Tsimikas S. Lipoprotein(a) and oxidized phospholipids in calcific aortic valve stenosis. *Curr Opin Cardiol* 2016;3:440-50. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000300>.
9. Guddeti RR, Patil S, Ahmed A, Sharma A, Aboeata A, Lavie CJ, et al. Lipoprotein(a) and calcific aortic valve stenosis: A systematic review. *Prog Cardiovasc Dis* 2020;63:496-502. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.06.002>.
10. Liu SL, Rozi R, Shi HW, Gao Y, Guo YL, Tang YD, et al. Association of serum lipoprotein(a) level with the severity and prognosis of calcific aortic valve stenosis: a Chinese cohort study. *J Geriatr Cardiol* 2020;17:133-40. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2020.03.009>.

11. Capoulade R, Chan KL, Yeang C, Mathieu P, Bossé Y, Dumesnil JG, et al. Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), and Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1236-46. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.020>.
12. Zheng KH, Tsimikas S, Pawade T, Kroon J, Jenkins WSA, Doris MK, et al. Lipoprotein(a) and Oxidized Phospholipids Promote Valve Calcification in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2150-62. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.070>.
13. Pérez de Isla L, Watts GF, Alonso R, Díaz-Díaz JL, Muñoz-Grijalvo O, Zambón D, Fuentes F, et al. Lipoprotein(a), LDL-cholesterol, and hypertension: predictors of the need for aortic valve replacement in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2021;42:2201-11. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1066>.
14. Zheng KH, Arsenault BJ, Kaiser Y, Khaw KT, Wareham NJ, Stroes ESG, et al. apoB/apoA-I Ratio and Lp(a) Associations With Aortic Valve Stenosis Incidence: Insights From the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e013020. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013020>.
15. Arsenault BJ, S Boekholdt M, Dubé MP, Rhéaume E, Wareham NJ, Khaw KT, et al. Lipoprotein(a) levels, genotype, and incident aortic valve stenosis: a prospective Mendelian randomization study and replication in a case-control cohort. *Circ Cardiovasc Genet* 2014;7:304-10. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.113.000400>.
16. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:470-7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.038>.
17. Tomova VD, Alexandrova ML, Atanasova MA, Tzekova ML, Rashev TR, Ahmad S. Plasma lipoprotein(a) concentration as an independent predictor of hemodynamic progression of aortic valve stenosis. *Mol Cell Biochem* 2020;472:199-207. <https://doi.org/10.1007/s11010-020-03797-5>.
18. Arya S, Kaji AH, Boermeester MA. PRISMA Reporting Guidelines for Meta-analyses and Systematic Reviews. *JAMA Surg*. 2021;156:789-90. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2021.0546>.
19. Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulro CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Epidemiology* 2007;18:805-35. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181577511>.
20. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med* 2013;158:280-6. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00009>.
21. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV, Peloso GM, et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med* 2013;368:503-12. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109034>.
22. Yu B, Hafiane A, Thanassoulis G, Ott L, Filwood N, Cerruti M, et al. Lipoprotein(a) induces human aortic valve interstitial cell calcification. *JACC Basic Transl Sci*. 2017;2:358-71. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2017.03.015>.
23. Wiltz DC, Han RI, Wilson RL, Kumar A, Morrisett JD, Grande-Alen KJ. Differential aortic and mitral valve interstitial cell mineralization and the induction of mineralization by lysophosphatidylcholine in vitro. *Cardiovasc Eng Technol* 2014;5:371-83. <https://doi.org/10.1007/s13239-014-0197-3>.
24. Mahmut A, Boulanger M-C, El Husseini D, Fournier D, Bouchareb R, Després JP, et al. Elevated expression of lipoprotein-associated phospholipase A2 in calcific aortic valve disease: implications for valve mineralization. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:460-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.105>.
25. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000;343:611-7. <https://doi.org/10.1056/NEJM200008313430903>.
26. Clavel MA, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, Capoulade R, Malouf J, Aggarwal S, et al. Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1202-13. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.05.066>.
27. Pradelli D, Faden G, Mureddu G, Rossi A, Cioffi G, Gaibazzi N, et al. Impact of aortic or mitral valve sclerosis and calcification on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;170:e51-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.10.081>.
28. Cairns BJ, Coffey S, Travis RC, Prendergast B, Green J, Engert JC, et al. A replicated, genome-wide significant association of aortic stenosis with a genetic variant for lipoprotein(a): Meta-analysis of published and novel data. *Circulation*. 2017;135:1181-3. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026103>.
29. Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:692-711. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.042>.
30. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359:1343-56. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804602>.
31. Wang X, Li J, Ju J, Fan Y, Xu H. Effect of different types and dosages of statins on plasma lipoprotein(a) levels: A network meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2021;163:105275. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105275>.
32. Tsimikas S, Gørdts PLSM, Nora C, Yeang C, Witztum JL. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *Eur Heart J* 2020;41:2275-84. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz310>.
33. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;371:203-12. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300955>.
34. Bergmark BA, O'Donoghue ML, Murphy SA, Kuder JF, Ezhov MV, Češka R, et al. An exploratory analysis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition and aortic stenosis in the FOURIER trial. *JAMA Cardiol* 2020;5:709-13. <https://doi.org/10.1001/jama-cardio.2020.0728>.
35. Agstam S, Agarwal T, Gupta A, Bansal S. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors in aortic stenosis - Is this the light at the end of the tunnel for patients with aortic stenosis? *Indian Heart J* 2021;73:249-52. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2021.01.017>.
36. Lippi G, Favaloro EJ, Sanchis-Gomar F. Antisense lipoprotein [a] therapy: State-of-the-art and future perspectives. *Eur J Intern Med* 2020;76:8-13. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.036>.