



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

CARLA HOVENKAMP

***Contribuição para o estudo dos mecanismos de instabilidade
de placa nos SCA: o papel da Lp-PLA2***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
DOUTOR RUI MIGUEL TERENAS LANÇA BAPTISTA
DR.ª CÁTIA ANDREIA DOS SANTOS FERREIRA

ABRIL/2018

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO DOS MECANISMOS DE INSTABILIDADE DE
PLACA NOS SCA: O PAPEL DA Lp-PLA2**

Carla Hovenkamp¹

Rui Miguel Terenas Lança Baptista²

Cátia Andreia dos Santos Ferreira²

**1. Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra,
Coimbra, Portugal**

**2. Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra,
Portugal**

E-mail: carlahovenkamp@gmail.com

Índice

	Página
Resumo	3
Abstract	4
Introdução	5
População e métodos	7
Resultados	9
Discussão e conclusões	13
Referências bibliográficas	18

RESUMO

Introdução: A *lipoprotein-associated phospholipase A2* (Lp-PLA2) é um marcador inflamatório específico para o endotélio vascular, envolvido no processo de formação e destabilização da placa aterosclerótica que está na origem de síndromes coronárias agudas (SCA). O objetivo deste trabalho é estabelecer uma relação entre os níveis plasmáticos de Lp-PLA2 e a existência de maior ou menor instabilidade de placa, através do modo de apresentação clínica do SCA.

População e métodos: Estudo retrospectivo de 55 doentes diagnosticados com SCA. À admissão da unidade de cuidados intensivos coronários foi colhido sangue venoso onde foi doseado Lp-PLA2. Os doentes foram divididos em 2 grupos consoante o valor da Lp-PLA2 se encontrava acima ou abaixo da mediana da população e posteriormente comparados com dados demográficos, fatores de risco cardiovasculares, parâmetros clínicos e laboratoriais e mortalidade e correlacionada com *scores* de estratificação de risco.

Resultados: Os doentes com enfarte agudo do miocárdio com supradesnivelamento ST (STEMI) apresentavam valores de Lp-PLA2 mais elevados que doentes com SCA sem elevação do segmento ST (NSTEMI) (184 ± 64 vs. 151 ± 45 ng/mL, $p = 0,017$). Não foram encontradas associações estatisticamente significativas com os *scores* de estratificação de risco TIMI, GRACE e CHADS-VASc.

Conclusões: Valores mais elevados de Lp-PLA2 estão associados a uma maior proporção de STEMI quando comparados com NSTEMI, refletindo a maior instabilidade de placa e maior carga trombótica deste tipo específico de SCA.

Palavras-chave: Lp-PLA2; Aterosclerose; SCA; STEMI

ABSTRACT

Background: Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) is a vascular-specific inflammatory marker, involved in the formation and destabilization of atherosclerotic plaques, which represent the main cause of acute coronary syndromes (ACS). This study aims to establish an association between plasmatic levels of Lp-PLA2, plaque instability and thrombus burden, namely to understand if there is an interaction with the type of ACS.

Methods: We conducted a retrospective study of 55 subjects diagnosed with ACS. On coronary care unit admission, venous blood samples were obtained to assess the plasma concentration of Lp-PLA2. Subjects were divided in 2 groups based on Lp-PLA2 levels above or below the population median. Later on, those 2 groups were compared between them based on demographics, cardiovascular risk factors, clinical and laboratorial parameters and mortality. We also correlated Lp-PLA2 with risk stratification scores (GRACE, TIMI and CHADS-Vasc).

Results: Subjects with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) had higher levels of Lp-PLA2 than subjects with non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS) (184 ± 64 vs. 151 ± 45 ng/mL, $p = 0,017$). No significant statistical association was found with risk stratification scores.

Conclusion: Higher levels of Lp-PLA2 were associated with STEMI when compared to NSTEMI-ACS, reflecting the increased plaque instability and higher thrombus burden of that clinical situation.

Keywords: Lp-PLA2; Atherosclerosis; ACS; STEMI

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares constituem a principal causa de mortalidade e morbidade em todo o mundo e uma das suas manifestações mais graves, o enfarte agudo do miocárdio, continua a ter um valor significativo de mortalidade associada, apesar de nos últimos anos se ter vindo a verificar uma melhoria no seu prognóstico, graças a avanços na conduta diagnóstica e terapêutica antes, durante e após o diagnóstico.¹

De modo a reduzir a probabilidade de ocorrência de eventos coronários, a estratificação de risco é fundamental para identificar os doentes com risco mais elevado e que portanto devem ser submetidos a vigilância mais apertada e terapêuticas mais agressivas. Esta estratificação é feita com base em *scores* derivados de dados clínicos e laboratoriais. É por isso importante encontrar métodos de estratificação cada vez mais fiáveis e assim melhorar cada vez mais o prognóstico associado. Muitos destes novos métodos incluem biomarcadores séricos, como a troponina ou a proteína C reactiva. No entanto, e apesar de progressivamente mais específicos e sensíveis, estes *scores* ainda têm limitações.²

A *lipoprotein-associated phospholipase A2* (Lp-PLA2) é uma enzima produzida por células inflamatórias na própria placa de ateroma e portanto considerada específica para o endotélio vascular. Está associada ao processo de aterosclerose e a sua progressão para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares ao atuar na hidrolisação dos fosfolípidos com consequente formação de substâncias pró-inflamatórias que contribuem para a disfunção endotelial e instabilidade da placa.³

Vários estudos sugerem a utilidade do doseamento plasmático da Lp-PLA2 na previsão de desenvolvimento, diagnóstico precoce e avaliação da progressão de doença coronária.^{2, 4-8} No entanto, o papel exato da Lp-PLA2 na estratificação de risco e a associação entre os seus valores plasmáticos e carga trombótica mantém-se pouco esclarecido.^{2, 9-11}

Neste trabalho, doseámos os níveis plasmáticos de Lp-PLA2 em doentes com síndrome coronário agudo (SCA), incluindo enfarte agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (STEMI) e síndrome coronário agudo sem supradesnivelamento do segmento ST (NSTEMI-ACS), a procurámos determinar se existe uma associação entre doentes com maior instabilidade de placa e carga trombótica (STEMI) e doentes com menor instabilidade de placa e carga trombótica (NSTEMI-ACS); adicionalmente, testámos o seu potencial na estratificação de risco a curto prazo.

POPULAÇÃO E MÉTODOS

Amostra

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal, retrospectivo de 55 doentes admitidos consecutivamente numa mesma unidade de cuidados intensivos cardíacos, com o diagnóstico de SCA. A colheita de dados foi realizada através da consulta de uma base de dados completamente anonimizada, tendo-se obtido informação relativa a dados demográficos, fatores de risco cardiovasculares, parâmetros clínicos, laboratoriais e mortalidade, colhidos aquando do internamento dos doentes.

Os critérios de diagnóstico utilizados para EAM foram os estabelecidos pela Sociedade Europeia de Cardiologia. Desta forma, foi considerado STEMI quando existia elevação dos valores séricos de marcadores de necrose miocárdica (troponinas de alta sensibilidade), com pelo menos um dos valores superior ao percentil 99 do limite superior de referência, associada a sintomas de isquémia e/ou elevação do segmento ST persistente no eletrocardiograma (ECG) em pelo menos duas derivações contíguas;¹ e NSTEMI-ACS com a presença de sintomas de isquémia persistentes associada a ECG normal ou com alterações que não a ausência de elevação persistente do segmento ST (infradesnivelamento ST, supradesnivelamento ST transitório ou alterações da onda T), com ou sem elevação dos valores séricos de marcadores de necrose miocárdica.¹²

Doseamento de Lp-PLA2

Por protocolo, todos os doentes colhem sangue na unidade à admissão a partir do serviço de urgência. A Lp-PLA2 faz parte deste protocolo de rotina e foi doseada na primeira amostra de sangue venoso colhida através do método de imunoenensaio por quimioluminescência automatizado (CLIA), da *Shenzhen New Industries Biomedical Engineering, Co Ltd*, de Shenzhen, China. Os resultados foram expressos em ng/mL. Criaram-se dois grupos de

doentes, relativamente aos níveis de Lp-PLA2, acima e abaixo da mediana do valor na população (161 ng/mL), e compararam-se as várias variáveis relativamente aos grupos acima descritos. Adicionalmente, correlacionaram-se os níveis de Lp-PLA2 de forma contínua com os *scores* de estratificação de risco utilizando regressão linear. Os *scores* estudados foram os *scores* GRACE, TIMI e CHADS-Vasc. Este último, não sendo um *score* desenvolvido para os SCA, tem demonstrado também valor preditivo nesta situação clínica.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram apresentadas em valores médios \pm desvio-padrão e utilizado o teste *t* de Student para análise comparativa dos dois grupos. As variáveis categóricas foram expressas em frequência absoluta e percentagem, tendo sido analisadas através do teste do χ^2 ou do teste exacto de Fisher, quando apropriado. Utilizou-se regressão linear para correlacionar os valores de Lp-PLA2 com os *scores* de risco. Quando necessário, procedeu-se a normalização das variáveis com recurso a transformação. Para todos os testes estatísticos um valor $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Foram incluídos 55 doentes com síndrome coronária aguda (29% mulheres). Os doentes com níveis de Lp-PLA2 acima da mediana eram mais jovens, tinham melhor função renal (figura 2), níveis mais baixos de creatinina, colesterol mais alto, menor prevalência de diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensão arterial e dislipidémia mas maior prevalência de tabagismo. No tocante ao diagnóstico, a proporção de doentes com STEMI foi maior nos doentes com níveis mais elevados de Lp-PLA2 (tabela 1). Nos doentes com STEMI, o nível de Lp-PLA2 foi superior (184 ± 64 vs. 151 ± 45 ng/mL, $p = 0,017$) (figura 1).

Tabela 1 – Caracterização da população em estudo, estratificada por níveis de PLA2, acima e abaixo da mediana.

	TOTAL	≤ P50	> P50	Valor de p
DADOS DEMOGRÁFICOS				
Idade média (anos)	65,0 ± 14,1	71,5 ± 2,3	59,7 ± 2,5	0,0006
Sexo feminino (%)	29%	33%	24%	0,458
FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES (%)				
DM	32,7	42,3	24,4	0,152
HTA	76,4	84,6	68,9	0,173
Dislipidemia	65,5	73,1	58,6	0,268
Tabagismo	41,0	30,8	51,8	0,116
PARÂMETROS LABORATORIAIS				
Lp-PLA2	168 ± 58	122,0 ± 5,3	210,8 ± 8,3	< 0,001
Cr (mg/dL)	1,3 ± 1,3	1,70 ± 0,36	0,98 ± 0,07	0,022
Hb (mg/dL)	13,2 ± 1,9	12,2 ± 0,4	14,1 ± 0,21	< 0,001
LDL (mg/dL)	118 ± 39	104 ± 5,9	130 ± 8	0,007
HDL (mg/dL)	39 ± 1,0	40,9 ± 2,2	37,5 ± 1,7	0,109
TG (mg/dL)	151 ± 92	154,7 ± 23	144 ± 11,4	0,027
CT (mg/dL)	173 ± 49	158 ± 7,6	186 ± 41	0,016
PCRhs (mg/dL)	4,6 ± 6,4	5,4 ± 1,5	3,9 ± 0,9	0,200
DIAGNÓSTICO À ADMISSÃO (%)				
STEMI	53	38	66	0,045

Lp-PLA2: *lipoprotein-associated phospholipase A2*; Cr: Creatinina; Hb: Hemoglobina; LDL: lipoproteínas de baixa densidade; HDL: lipoproteínas de alta densidade; TG: triglicerídeos; CT: colesterol total; PCRhs: proteína C reativa de alta sensibilidade; STEMI: enfarte agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST; NSTEMI-ACS: síndrome coronária aguda sem supradesnívelamento do segmento ST; DM: Diabetes Mellitus; HTA: Hipertensão arterial

Relativamente à relação entre os níveis de Lp-PLA2 e os *scores* de estratificação de risco, não foram encontradas associações estatisticamente significativas com o score GRACE ($r^2 = 0,0588$), TIMI ($r^2 = 0,0208$) ou CHADS-Vasc ($r^2 = 0,0411$). Paradoxalmente, a estimativa da taxa de filtração glomerular pela fórmula MDRD associou-se de forma significativa ao níveis de Lp-PLA2 ($r^2 = 0,2247$, $p < 0,001$).

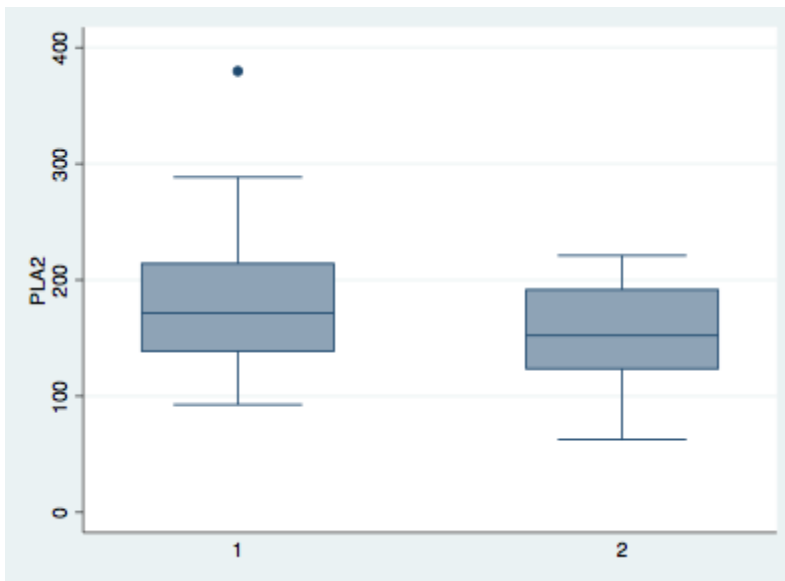


Figura 1 - Valores de Lp-PLA2 e diagnóstico à admissão. 1 - EAM com supradesnivelamento do segmento ST; 2 - Síndrome coronário agudo sem supradesnivelamento do segmento ST ($P = 0.017$).

Estratificámos ainda a população quanto aos limiares anunciados pelo fabricante (abaixo de 200 ng/mL ($n = 41$, 74,5%); 200-250 ng/mL ($n = 12$, 21,8%); acima de 250 ng/mL ($n = 2$, 3,6%). No estrato acima de 250 ng/mL, 100% dos doentes tinham sido internados por STEMI; no estrato entre 200 e 250 ng/mL, 63% dos doentes tinham esse diagnóstico; no estrato abaixo de 200 ng/mL, apenas 45% tinham o diagnóstico de STEMI.

Quando avaliamos a relação dos níveis séricos à admissão de Lp-PLA2 e mortalidade, o reduzido número de eventos não permitiu fazer essa análise (2 mortes em 55 doentes - 3,7%) (1 abaixo da mediana de Lp-PLA2 e outra acima da mediana de Lp-PLA2).

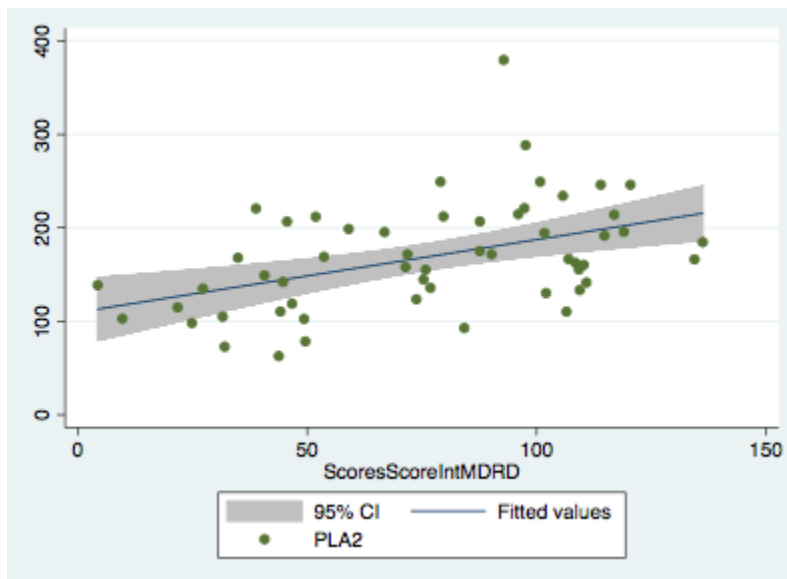


Figura 2 - Correlação entre a Lp-PLA2 (no eixo do y) e a estimativa da taxa de filtração glomerular pela equação MDRD, em $\text{mL}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73^{-2}$ (no eixo do x) ($r^2 = 0,2247$, $p < 0,001$).

DISCUSSÃO

Neste estudo observámos que valores mais elevados de Lp-PLA2 se encontravam associados a uma apresentação clínica na forma de STEMI. No entanto, não se estabeleceu uma associação significativa com os *scores* de estratificação de risco. Quanto à mortalidade, não houve um número suficiente de eventos para estabelecer relação com os valores de Lp-PLA2.

A principal causa de doença cardiovascular é a aterosclerose - um processo inflamatório lento e gradual, que decorre ao longo de anos e que leva à perda de elasticidade da parede arterial devido a formação de placas de ateroma no endotélio. Em termos coronários, pode manter-se assintomática ou manifestar-se desde doença coronária estável a eventos agudos como STEMI ou até morte súbita.¹³

O processo de aterogénese inicia-se quando há lesão endotelial, favorecida por um nível elevado de lipoproteínas ricas em colesterol, como as lipoproteínas de baixa densidade (LDL), tabagismo e hipertensão (HTA), que leva a um aumento da permeabilidade da parede arterial, permitindo a entrada e deposição de LDL na túnica íntima, onde irá sofrer mecanismos de oxidação. Os monócitos são recrutados por moléculas de adesão expressas pelas células endoteliais, migrando para a túnica íntima onde se diferenciam em macrófagos de forma a fagocitar o LDL oxidado.¹¹ Os macrófagos, ficando saturados de LDL devido ao excesso acumulado na íntima, vão formar as *foam cells*. Estas, por sua vez, quando agregadas formam uma estria lipídica, que ao ser revestida por uma cápsula fibrosa, constitui então a placa de ateroma.¹³

O processo inflamatório contínuo enfraquece a cápsula fibrosa, tornando-a mais suscetível à rotura, levando a exposição do conteúdo da estria lipídica, com propriedades altamente trombogénicas, ao sangue circulante, ativando os fenómenos de coagulação que levam à formação de um trombo, potencialmente obstruindo ainda mais o lúmen previamente

estenosado. Se um fragmento do trombo se soltar poderá obliterar uma artéria mais pequena ou outra artéria significativamente estenosada por aterosclerose - levando à oclusão de uma artéria coronária, impedindo a correta oxigenação das células miocárdicas. Dependendo da duração e local desta oclusão, poderá provocar um NSTEMI-ACS (como angina instável ou NSTEMI, caso a oclusão seja parcial) ou STEMI (caso a oclusão seja total).¹³

A Lp-PLA2 é uma enzima produzida por células da própria placa de ateroma, nomeadamente macrófagos, linfócitos T e monócitos, e cerca de 70 a 80% circula ligada ao LDL. A oxidação das moléculas de LDL leva à ativação da Lp-PLA2, que ao hidrolisar a componente fosfolipídica do LDL, gera mediadores inflamatórios como a lisofosfatidilcolina e ácidos gordos livres, que por sua vez vão favorecer uma maior resposta inflamatória ao estimular a produção de citocinas e moléculas de adesão de leucócitos. A lisofosfatidilcolina também tem um efeito de *feedback* positivo sobre os níveis de Lp-PLA2, gerando assim um ciclo vicioso de inflamação e conseqüente aterogénese.^{3, 11}

Por ser produzida por células inflamatórias envolvidas no processo de aterosclerose e estar intimamente relacionada com os fenómenos de formação, destabilização e rotura da placa de ateroma, a Lp-PLA2 pode ser considerada um marcador inflamatório específico do endotélio vascular.¹⁴

No nosso estudo, os doentes com STEMI apresentavam valores mais elevados de Lp-PLA2 em comparação com os doentes com NSTEMI-ACS, associando-se portanto a uma maior carga trombótica e instabilidade de placa, tal como já demonstrado por Dullaart *et al* em 2013,¹⁵ Chung *et al* em 2014⁶ e Wu *et al* em 2016¹¹. A rotura da placa de ateroma poderá estar na origem desta elevação dos valores plasmáticos ao libertar Lp-PLA2 para a circulação coronária,¹¹ que ocorre de forma mais evidente e extensa nos doentes com STEMI.

Os níveis superiores de Lp-PLA2 neste estudo associavam-se a níveis inferiores de creatinina. No entanto, uma vez que os valores superiores de Lp-PLA2 correspondiam

também a doentes mais jovens, o mais provável é tratar-se de uma associação por covariância, uma vez que é expectável doentes mais jovens tenham melhor função renal.

Aplicações futuras da Lp-PLA2

A Lp-PLA2 não sofre alterações com outros processos inflamatórios que não a aterosclerose^{2,14}, tornando-a numa análise laboratorial mais específica para a doença cardiovascular, e portanto com poucos falsos positivos, comparativamente a outros marcadores de inflamação aterosclerótica, como o doseamento de alta sensibilidade da proteína C reactiva. Assim, uma vez que valores superiores de Lp-PLA2 poderão indicar maior instabilidade da placa, o seu doseamento poderá ter potencial na prevenção primária e secundária do SCA de forma a melhorar a identificação de doentes com maior risco de eventos coronários. Ongen *et al* em 2016 sugerem ainda o potencial da Lp-PLA2 na monitorização de crianças com hipercolesterolemia para uma identificação precoce de lesões ateroscleróticas,¹⁴ tal como Celik *et al* em 2015 refere a utilidade do uso da Lp-PLA2 em jovens adultos que apresentassem fatores de risco CV comuns, mas que se poderão encontrar ainda numa fase ainda subclínica da aterosclerose¹⁶.

Os dados do nosso estudo sugerem uma relação entre a instabilidade de placa (e a sua consequente rotura) em doentes com STEMI e os níveis de Lp-PLA2. Tal achado poderá ter interesse no diagnóstico diferencial de situações clínicas estáveis (como angina estável) e situações em que há uma maior instabilidade de placa, como nas síndromes coronárias agudas. Adicionalmente, poderemos especular que as lesões instáveis poderão libertar em maior quantidade Lp-PLA2, pelo que através do recurso a aspiração de sangue por microcatéteres, poderemos averiguar se uma lesão tem um perfil bioquímico instável (com maior concentração local de Lp-PLA2), comparativamente a outra lesão com um perfil bioquímico mais estável (com uma menor concentração local de Lp-PLA2). A correlação com

imagens obtidas por técnicas endovasculares poderá completar esta correlação histológica-bioquímica. Deste modo, uma estratificação mais fidedigna permitirá uma abordagem terapêutica mais personalizada, sendo mais agressivos nos doentes com maior instabilidade de placa, como intensificação da terapêutica com estatinas, cuja eficácia já tinha sido sugerida por O'Donoghue *et al* em 2006⁵. De forma interessante, a utilização de fenofibrato também já demonstrou eficácia na diminuição dos valores de Lp-PLA2.¹⁷

Apesar de não termos dados que possam sugerir utilidade dos valores de Lp-PLA2 no prognóstico a curto prazo, poderá ser utilizado como marcador de progressiva estabilização de placa após intervenções terapêuticas. Woudstra *et al* num estudo de 2014 refere que valores de Lp-PLA2 medidos na fase aguda do STEMI não têm valor prognóstico a curto prazo, no entanto mais estudos sobre este tema serão necessários para clarificar o seu uso neste âmbito.⁹ Por outro lado poderá ser útil no seguimento a longo prazo como marcador de progressiva estabilização de placa após intervenções terapêuticas, como sugerido por T. Dohi *et al* em 2011 ao demonstrar relação entre a diminuição do volume da placa e o valor de Lp-PLA2 nos 6 meses que sucediam uma angioplastia após uma SCA.⁸

Limitações

Uma das principais limitações neste estudo é o tamanho reduzido da amostra populacional. O facto de haver uma só medição de Lp-PLA2 aquando da admissão na unidade de cuidados intensivos cardíacos não permite avaliar possíveis alterações significativas que tenham ocorrido imediatamente antes dos eventos agudos nem avaliar as variações decorridas após intervenção por angioplastia. O facto de não se ter tido em conta a eventual terapêutica habitual dos doentes previamente ao evento também não permite saber se existiu interferência nos valores de Lp-PLA2 por influência de agentes farmacológicos, como por exemplo, estatinas.

Conclusão

O nosso estudo demonstra que Lp-PLA2 está associada a situações clínicas onde a instabilidade da placa aterosclerótica é maior, nomeadamente no paradigma da rotura de placa, o enfarte agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, comparativamente com outras situações onde essa instabilidade é menor, como a síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST. Tal particularidade sugere que valores mais elevados de Lp-PLA2 se associam a uma maior carga trombótica e uma maior instabilidade de placa, prevendo-se utilidade na discriminação de situações onde não é óbvio que exista instabilidade aguda da placa aterosclerótica, como por exemplo, no diagnóstico diferencial entre doença coronária aguda e não-aguda em doentes com fatores de risco CV.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ibanez, B.; James, S.; Agewall, S.; Antunes, M. J.; Bucciarelli-Ducci, C.; Bueno, H.; Caforio, A. L. P.; Crea, F.; Goudevenos, J. A.; Halvorsen, S.; Hindricks, G.; Kastrati, A.; Lenzen, M. J.; Prescott, E.; Roffi, M.; Valgimigli, M.; Varenhorst, C.; Vranckx, P.; Widimský, P., 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevationThe Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* **2018**, *39* (2), 119-177.
2. Li, D.; Zhao, L.; Yu, J.; Zhang, W.; Du, R.; Liu, X.; Liu, Y.; Chen, Y.; Zeng, R.; Cao, Y.; Zeng, Z.; Zhao, Z.; Wu, J., Lipoprotein-associated phospholipase A2 in coronary heart disease: Review and meta-analysis. *Clin Chim Acta* **2017**, *465*, 22-29.
3. Vittos, O.; Toana, B.; Vittos, A.; Moldoveanu, E., Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2): a review of its role and significance as a cardiovascular biomarker. *Biomarkers* **2012**, *17* (4), 289-302.
4. Li, D.; Wei, W.; Ran, X.; Yu, J.; Li, H.; Zhao, L.; Zeng, H.; Cao, Y.; Zeng, Z.; Wan, Z., Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risks of coronary heart disease and ischemic stroke in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Clinica Chimica Acta* **2017**, *471*, 38-45.
5. O'Donoghue, M.; Morrow, D. A.; Sabatine, M. S.; Murphy, S. A.; McCabe, C. H.; Cannon, C. P.; Braunwald, E., Lipoprotein-associated phospholipase A2 and its association with cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 (PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction) trial. *Circulation* **2006**, *113* (14), 1745-52.
6. Chung, H.; Kwon, H. M.; Kim, J. Y.; Yoon, Y. W.; Rhee, J.; Choi, E. Y.; Min, P. K.; Hong, B. K.; Rim, S. J.; Yoon, J. H.; Lee, S. J.; Park, J. K.; Kim, M. H.; Jo, M.; Yang, J. H.;

Lee, B. K., Lipoprotein-associated phospholipase A(2) is related to plaque stability and is a potential biomarker for acute coronary syndrome. *Yonsei Med J* **2014**, *55* (6), 1507-15.

7. Kocak, S.; Ertekin, B.; Girisgin, A. S.; Dundar, Z. D.; Ergin, M.; Mehmetoglu, I.; Bodur, S.; Cander, B., Lipoprotein-associated phospholipase-A2 activity and its diagnostic potential in patients with acute coronary syndrome and acute ischemic stroke. *Turk J Emerg Med* **2017**, *17* (2), 56-60.

8. Dohi, T.; Miyauchi, K.; Okazaki, S.; Yokoyama, T.; Ohkawa, R.; Nakamura, K.; Yanagisawa, N.; Tsuboi, S.; Ogita, M.; Yokoyama, K.; Kurata, T.; Yatomi, Y.; Daida, H., Decreased circulating lipoprotein-associated phospholipase A2 levels are associated with coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis* **2011**, *219* (2), 907-12.

9. Woudstra, P.; Damman, P.; Kuijt, W. J.; Kikkert, W. J.; Grundeken, M. J.; van Brussel, P. M.; Stroobants, A. K.; van Straalen, J. P.; Fischer, J. C.; Koch, K. T.; Henriques, J. P.; Piek, J. J.; Tijssen, J. G.; de Winter, R. J., Admission lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is not associated with long-term clinical outcomes after ST-segment elevation myocardial infarction. *PLoS One* **2014**, *9* (5), e96251.

10. Holst-Albrechtsen, S.; Kjaergaard, M.; Huynh, A. N.; Sorensen, J. K.; Hosbond, S.; Nybo, M., Can lipoprotein-associated phospholipase A2 be used as a predictor of long-term outcome in patients with acute coronary syndrome? *Curr Cardiol Rev* **2013**, *9* (4), 310-5.

11. Wu, X.; Zhang, Y.; Wu, Z.; You, W.; Liang, F.; Ye, F.; Chen, S., Plasma Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Level Is an Independent Predictor of High Thrombus Burden in Patients With Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction. *Int Heart J* **2016**, *57* (6), 689-696.

12. Roffi, M.; Patrono, C.; Collet, J.-P.; Mueller, C.; Valgimigli, M.; Andreotti, F.; Bax, J. J.; Borger, M. A.; Brotons, C.; Chew, D. P.; Gencer, B.; Hasenfuss, G.; Kjeldsen, K.;

Lancellotti, P.; Landmesser, U.; Mehilli, J.; Mukherjee, D.; Storey, R. F.; Windecker, S.; Group, E. S. C. S. D., 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* **2016**, *37* (3), 267-315.

13. Kasper, D. L.; Fauci, A. S.; Hauser, S. L.; Longo, D. L.; Jameson, J. L.; Loscalzo, J., *Harrison's principles of internal medicine*. 19th ed.; Mc-Graw Hill: New York, NY, 2015.

14. Ongen, B.; Kalkan Ucar, S.; Levent, E.; Azarsiz, E.; Kologlu, T.; Coker, M.; Sozmen, E.; Sagin, F. G., Lipoprotein-associated phospholipase A2: a new marker to determine cardiovascular risk in hypercholesterolemic dyslipidaemic children. *Ann Clin Biochem* **2017**, *54* (5), 539-547.

15. Dullaart, R. P.; van Pelt, L. J.; Kwakernaak, A. J.; Dikkeschei, B. D.; van der Horst, I. C.; Tio, R. A., Plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 mass is elevated in STEMI compared to non-STEMI patients but does not discriminate between myocardial infarction and non-cardiac chest pain. *Clin Chim Acta* **2013**, *424*, 136-40.

16. Celik, O.; Ozturk, D.; Akin, F.; Satilmis, S.; Yalcin, A. A.; Erturk, M.; Ayca, B.; Akturk, F.; Birand, A.; Pusuroglu, H.; Kaya, M. G., Evaluation of lipoprotein-associated phospholipase A2 and plaque burden/composition in young adults. *Coron Artery Dis* **2015**, *26* (3), 266-71.

17. Rosenson, R. S., Fenofibrate reduces lipoprotein associated phospholipase A2 mass and oxidative lipids in hypertriglyceridemic subjects with the metabolic syndrome. *American Heart Journal* **2008**, *155* (3), 499.e9-499.e16.