Rev Med Chile 2013; 141: 1382-1388

Niveles de fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína en sujetos sin enfermedad coronaria con riesgo cardiovascular variable

MÓNICA ACEVEDO[1], PAOLA VARLETA[2], VERÓNICA KRAMER[1,a], TERESA QUIROGA[3], CAROLINA PRIETO[4], JACQUELINE PARADA[3,b], MARCELA ADASME[1,a], LUISA BRIONES[2,c], CARLOS NAVARRETE[5,d,e]

[1]División de Enfermedades Cardiovasculares, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
[2]Unidad de Prevención Cardiovascular y Rehabilitación Cardiaca, Hospital DIPRECA, Santiago, Chile.
[3]Departamento de Laboratorios Clínicos, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
[4]Laboratorio Clínico, Hospital DIPRECA, Santiago, Chile.
[5]Departamento de Matemáticas, Facultad de Ciencias, Universidad de la Serena, La Serena, Chile.
[a]Enfermera matrona.
[b]Tecnólogo médico.
[c]Enfermera.
[d]Doctor en ciencias.
[e]Estadístico.

Recibido el 3 de marzo de 2013, aceptado el 13 de septiembre de 2013

Correspondencia a:
Dra. Mónica Acevedo
División de Enfermedades Cardiovasculares, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
Marcoleta #367, Octavo Piso, Santiago, Chile.
Teléfono: 56 2 3543334
E-mail: macevedo@med.puc.cl

Association of lipoprotein-associated phospholipase activity A2 with cardiovascular risk factors

Background**: Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) is an inflammatory biomarker involved in atherosclerosis and directly associated with cardiovascular events.* ***Aim: *To determine Lp-PLA2 levels in asymptomatic subjects with differing cardiovascular risk.* ***Material and Methods**: We studied 152 subjects aged 46 ± 11 years (69 women). We recorded traditional cardiovascular risk factors, creatinine, ultrasensitive C-reactive protein, fibrinogen, fasting lipids, blood sugar and activity levels of Lp-PLA2. Cardiovascular risk was classified according to the number of risk factors of each subject (0, 1-2 or ≥ 3 risk factors). Besides, we calculated global Framingham risk score.* ***Results**: The average Framingham score of participants was 6%. Twenty percent of participants had no risk factors, 46% had 1 or 2 and 34% had ≥ 3. Mean Lp-PLA2 levels were 185 ± 48 nmol/ml/min (201 ± 49 in men and 166 ± 38 in women). Lp-PLA2 correlated significantly (p < 0,05 for all) with non-HDL cholesterol, LDL, HDL, creatinine, waist circumference, body mass index and Framingham risk score. There was no correlation with blood sugar, C-reactive protein, fibrinogen or smoking status. Lp-PLA2 levels were significantly higher according to the number of risk factors: 0 factors: 163 ± 43, 1-2 factors: 185 ± 45 and ≥ 3 factors: 201 ± 47 nmol/ml/min, respectively. Linear regression analysis showed that the best predictor of Lp-PLA2 was non-HDL cholesterol (ß = 0,74; p < 0,0001).* ***Conclusions**: Lp-PLA2 activity increased along with the number of cardiovascular risk factors and was correlated mainly with non –HDL cholesterol.*

(Rev Med Chile 2013; 141: 1382-1388)

Key words: *Inflammation; Lipoprotein associated phospholipase A (2); Risk factors.*

Apesar del progreso en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular (CV) ateroesclerótica, esta sigue siendo la principal causa de morbi-mortalidad en Chile y en el mundo[1]. Esto puede deberse, tanto a la importante prevalencia de factores de riesgo CV tradicionales, como a otros factores involucrados en el proceso aterogénico. Hoy se sabe que la ateroesclerosis es una enfermedad inflamatoria[2].

Existen numerosos factores inflamatorios que intervienen en la aterogénesis[3-5]. Un ejemplo es la proteína C-reactiva ultrasensible (PCRus), mar-

cador de riesgo CV que predice eventos y que es aceptada como biomarcador en la evaluación del riesgo en sujetos asintomáticos[6].

Sin embargo, identificar la vía de inflamación específica para la ateroesclerosis sigue siendo un desafío. La fosfolipasa-A2 asociada a lipoproteína (Lp-PLA2) ha sido identificada como un biomarcador inflamatorio, probablemente involucrado en la patogenia de la aterosclerosis[7]. Estudios epidemiológicos han demostrado una asociación positiva entre enfermedad coronaria y concentración de Lp-PLA2[8,9]. Se ha reportado que la Lp-PLA2 puede contribuir a la aterogénesis al promover el proceso inflamatorio y oxidativo en la íntima, y que se asocia, fundamentalmente, a factores lipídicos. A diferencia de la PCRus, la Lp-PLA2 es producida en los macrófagos en la pared arterial, y por ello, algunos investigadores creen que es más específica para lo vascular que otros marcadores inflamatorios.

A pesar de esta información, son escasos los reportes sobre las asociaciones de este biomarcador con los factores de riesgo tradicionales y PCRus en poblaciones distintas a las norteamericanas, y no existen estudios en sujetos sanos que describan cómo se comporta este marcador en sujetos con distinto riesgo CV. En nuestra región, no existen reportes al respecto.

El objetivo de este estudio fue determinar los niveles de actividad de Lp-PLA2 en un grupo de sujetos sin enfermedad ateroesclerótica, pero con riesgo CV variable.

Material y Métodos

Sujetos y muestreo

Estudio descriptivo de corte transversal en 152 individuos (69 mujeres), sin antecedente de enfermedad aterosclerótica, con riesgo CV variable, reclutados en dos centros de cardiología de Santiago urbano, entre octubre de 2011 y junio de 2012.

El reclutamiento fue realizado por invitación verbal y muestreo de "bola de nieve", considerando los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

- Criterios de inclusión: Adultos de 18 a 70 años sin antecedente de enfermedad aterosclerótica.
- Criterios de exclusión: Tratamiento hipolipemiante (estatinas, ezetimibe, fibratos, ácido nicotínico, Omega 3), anticonceptivos orales o terapia de reemplazo hormonal, ingesta crónica de antiinflamatorios (esteroidal o no esteroidal), enfermedades inflamatorias crónicas y embarazo.

Recolección de datos

Todos los sujetos asistieron a una evaluación, en la que se realizó una entrevista sobre antecedentes demográficos, educacionales y médicos. Además se midió: peso, talla e índice de masa corporal (IMC), perímetro de cintura y cadera y presión arterial sistólica y diastólica según recomendaciones internacionales[10].

Se calculó puntaje global de Framingham[11], como riesgo de infarto o muerte a 10 años.

Mediciones de laboratorio

Se tomó una muestra de sangre venosa, con ayuno de 12 h para los siguientes exámenes: Lp-PLA2, perfil lipídico, glicemia, creatinina plasmática, PCRus y fibrinógeno.

Medición de Lp-PLA2

Las muestras para actividad de Lp-PLA2 fueron almacenadas y congeladas bajo 70ºC. Previo al análisis de estas muestras, se realizó determinación de la precisión y veracidad y comparabilidad del examen a nivel local por test enzimático, y se realizó curva de calibración, la cual fue enviada a la central internacional para aprobación. Posterior a esto se realizó el análisis de las muestras de los sujetos en estudio, por método enzimático (Diadexus®, USA).

Definiciones

Se consideró hipertenso a todo sujeto con diagnóstico médico, con tratamiento farmacológico y, a aquellos con promedio de tres mediciones en reposo ≥ 140/90 mmHg. Se consideró dislipidémico a todo sujeto con LDL ≥ 130 mg/dl o HDL < 40 en hombres o < 50 mg/dl en mujeres o colesterol no-HDL ≥ 160 mg/dl en el examen de laboratorio. Se consideró diabético a aquel sujeto con diagnóstico médico de diabetes, con o sin tratamiento farmacológico o a aquel sujeto diagnosticado durante la evaluación por presentar glicemia ≥ 126 mg/dl, según el criterio de la Asociación Americana de Diabetes (ADA). Se consideró tabaquismo positivo el fumar más de 1 cigarrillo al día durante el último mes.

El riesgo CV se determinó de acuerdo al número de factores de riesgo, considerando los si-

guientes: a) dislipidemia; b) diabetes; c) obesidad; d) hipertensión arterial; e) tabaquismo e f) historia familiar de cardiopatía coronaria. Así, se clasificó a los sujetos en 3 grupos, de acuerdo al número de factores de riesgo (FR) que presentaran: 0 FR, 1 ó 2 FR y 3 o más FR.

Análisis estadístico

El tamaño muestral fue calculado para obtener una potencia de 80% con un nivel de significancia de 0,05 y detectar una diferencia entre los valores de Lp-PLA2 de sujetos sin factores de riesgo y sujetos con 3 o más factores, igual o mayor a 60 nmol/ml/min, asumiendo una desviación estándar de 64 nmol/ml/min y una tasa de abandono de 10%. Los resultados se expresan como promedio ± desviación estándar. Las comparaciones se basan en análisis de varianza (ANOVA), modelos de regresión lineal y prueba exacta de Fisher para tablas de contingencia. Los valores de correlación corresponden a correlaciones parciales (ajustada por edad y sexo). La PCRus se consideró en escala logarítmica para las comparaciones en ANOVA y modelos de regresión, debido a su distribución fuertemente asimétrica, aunque los valores se expresan en escala lineal. La selección de modelos de regresión lineal se hizo con la ayuda de un procedimiento escalonado, basado en el criterio de información de Akaike.

Para todo el análisis estadístico se ocupó *software* R 2.14.

Aspectos éticos

El protocolo de investigación fue aprobado por los comités de ética de ambas instituciones y todos los participantes firmaron el consentimiento informado del estudio.

Resultados

La Tabla 1 muestra datos demográficos, prevalencia de FR tradicionales y valores promedios de Lp-PLA2, PCRus, creatinina y puntaje de Framingham en la muestra total y dividida por sexo.

En general, la muestra era joven, con elevada prevalencia de dislipidemia, hipertensión y sobrepeso/obesidad. No se encontraron diferencias significativas en los factores de riesgo tradicionales estudiados entre hombres y mujeres.

Tabla 1. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, niveles de fosfolipasa-A2 asociada a lipoproteína, proteína C-reactiva ultrasensible, creatinina y puntaje global de Framingham de los sujetos, separados por sexo. Valores expresados como promedio ± desviación estándar o porcentaje

	Total (n = 152)	Hombres (n = 83)	Mujeres (n = 69)	p
Edad (años)	45 ± 11	45 ± 11	47 ± 11	NS
Años de estudio (años)	13 ± 3	14 ± 2	13 ± 4	NS
Dislipidemia (%)	62	68	55	NS
Hipertensión (%)	30	31	29	NS
Tabaquismo (%)	31	31	30	NS
Diabetes (%)	5	7	3	NS
Sedentarismo (%)	78	76	80	NS
Sobrepeso (%)	37	41	33	NS
Obesidad (%)	33	34	32	NS
Historia familiar (%)	13	10	16	NS
Lp-PLA2 (nmol/ml/min)	185 ± 48	201 ± 49	166 ± 38	< 0,0001
PCRus (mg/L)	2,1 ± 2,2	2,2 ± 2,2	2 ± 2,2	NS
Creatinina (mg/dl)	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,1	0,7 ± 0,1	< 0,0001
Puntaje de Framingham (%)	6 ± 6	9 ± 7	4 ± 3	< 0,0001

Lp-PLA2: fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína; PCRus: Proteína C-Reactiva ultrasensible.

Tabla 2. Coeficientes de correlación parcial (ajustado por edad y sexo) de fosfolipasa-A2 asociada a lipoproteína con variables demográficas, lipídicas, proteína C-reactiva ultrasensible y fibrinógeno

Variable	Coeficiente de correlación	p
Edad	-0,13	NS
Años de educación	-0,08	NS
IMC	0,23	< 0,01
Cintura	0,23	< 0,01
Glicemia*	0,21	< 0.04
Presión arterial sistólica	0,00	NS
Presión arterial diastólica	0,06	NS
LDL	0,67	< 0,001
HDL	-0,35	< 0,001
No-HDL	0,68	< 0,001
PCRus	-0,04	NS
Fibrinógeno	0,12	NS
Creatinina	0,15	NS

IMC: índice de masa corporal; PCRus: proteína C-reactiva ultrasensible. *Se excluyeron los pacientes diabéticos (n = 7). NS = p > 0,05.

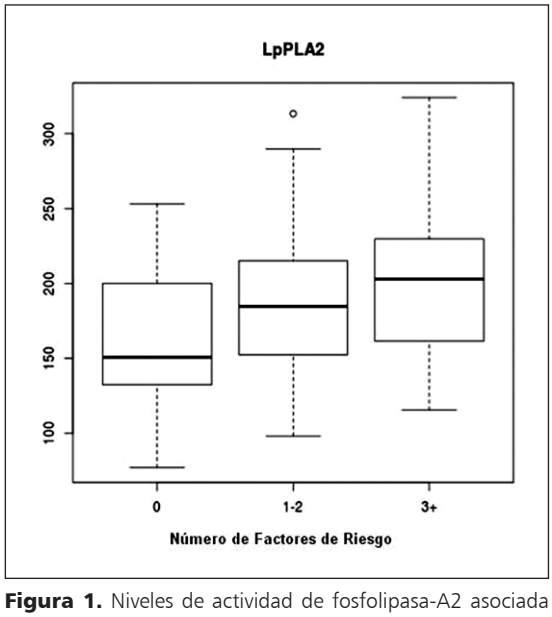

Figura 1. Niveles de actividad de fosfolipasa-A2 asociada a lipoproteína, de acuerdo al número de factores de riesgo tradicionales (Boxplots).

La PCRus promedio de la muestra fue de 2,1 ± 2,2 mg/L, sin diferencias significativas por sexo. La creatinina promedio fue de 0,8 ± 0,2 mg/dl, con diferencia significativa entre hombres y mujeres (0,9 versus 0,7 mg/dL, respectivamente). El puntaje de Framingham promedio de la muestra fue de 6 ± 6% (riesgo bajo a intermedio a 10 años), y como era esperable, mostró diferencias significativas entre hombres (9%) y mujeres (4%) (Tabla 1).

La actividad promedio de Lp-PLA2 en la muestra total fue de 185 ± 48 nmol/ml/min, encontrándose una diferencia significativa entre hombres y mujeres: 201 versus 166 nmol/ml/min, respectivamente (Tabla 1).

La Lp-PLA2 se correlacionó en forma directa y significativa con IMC, cintura, glicemia (excluidos los diabéticos) y colesterol LDL y colesterol No-HDL (ajustado por sexo y edad). El colesterol HDL se correlacionó en forma inversa con Lp-PLA2. No se demostró correlación significativa de Lp-PLA2 con glicemia, presión arterial sistólica, diastólica, tabaquismo, PCRus ni fibrinógeno (Tabla 2).

Para analizar los niveles de Lp-PLA2 de acuerdo al riesgo CV, se dividió a los sujetos según el número de FR presentes. La prevalencia de los FR incluidos en este análisis fue: 62% dislipidemia, 33% obesidad, 31% tabaquismo, 30% hipertensión, 13% historia familiar de cardiopatía coronaria y 5% diabetes. Así, 20% de la muestra total tenía 0 FR, 46% tenía 1 ó 2 FR y 34% ≥ 3 FR. Los niveles de Lp-PLA2 aumentaron en forma significativa ($p < 0,001$) según el número de FR (Figura 1). Al separar la muestra según sexo, 23% de las mujeres tenía 0 FR, 47% tenía 1 ó 2 y 30% tenía 3 o más FR. En hombres, 17% tenía 0 FR, 45% tenía 1 ó 2 y 38% tenía 3 o más FR. Tanto en mujeres como hombres, los niveles de Lp-PLA2 aumentaron en forma significativa ($p < 0,001$) según el número de FR presentes (Tabla 3).

En el análisis de regresión lineal ($R2 = 0,47$; $p < 0,0001$), el mejor predictor de Lp-PLA2 fue el colesterol no-HDL ($\beta = 0,74$; $p < 0,0001$).

Discusión

En este estudio, en población sin enfermedad ateroesclerótica, con riesgo CV variable, se demostró que los niveles de Lp-PLA2 aumentaron en forma significativa con el número de FR. Los niveles de Lp-PLA2 se correlacionaron con factores

Tabla 3. Niveles de actividad promedio de fosfolipasa-A2 asociada a lipoproteína según número de factores de riesgo tradicionales en la muestra total y según género (factores de riesgo considerados: a) dislipidemia; b) diabetes con o sin tratamiento; c) obesidad; d) hipertensión arterial con o sin tratamiento; e) tabaquismo actual positivo y f) historia familiar de cardiopatía coronaria precoz)

Niveles de Lp-PLA2 (nmol/ml/min)	0 Factor de Riesgo	1-2 Factores de Riesgo	3 o más Factores de Riesgo	p
Total (n = 152)	163 ± 43	185 ± 45	201 ± 47	< 0,01
Hombres (n = 53)	184 ± 42	197 ± 46	219 ± 49	0,04
Mujeres (n = 69)	145 ± 36	171 ± 40	176 ± 31	0,02

Lp-PLA2: Fosfolipasa asociada a lipoproteína A2.

lipídicos, pero no con glicemia, tabaquismo ni PCRus. Estos hallazgos confirman lo reportado en la literatura y sugieren que la Lp-PLA2 podría usarse como un marcador de riesgo CV independiente de otros factores, y ser un marcador de agregación de FR.

Es ampliamente aceptado que la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria[2]. Estudios básicos y clínicos han demostrado que la inflamación se asocia causalmente a la enfermedad aterosclerótica y predice eventos CV. Actualmente, la Asociación Americana del Corazón y el Colegio Americano de Cardiología aceptan la determinación de PCRus en la evaluación del riesgo CV en individuos asintomáticos[6]. Pero, existen también otros biomarcadores inflamatorios que podrían ser incluso más importantes en la fisiopatología de ésta, como la Lp-PLA2.

La Lp-PLA2 es una enzima producida por macrófagos, que se une a LDL. Se localiza en el centro necrótico de la placa aterosclerótica y actúa hidrolizando los fosfolípidos de la LDL oxidada, dando origen a ácidos grasos oxidados y lisofosfatidilcolina, agentes proinflamatorios y oxidativos potentes a nivel intimal.

Numerosos estudios han relacionado los niveles de Lp-PLA2 con enfermedad coronaria isquémica y cerebrovascular[8,12,13]. Así, en la actualidad la Lp-PLA2 es considerada un biomarcador que puede ser usado en la estratificación del riesgo CV, al igual que otros marcadores inflamatorios[6].

En este estudio demostramos que los niveles de Lp-PLA2 fueron mayores en hombres que en mujeres, coincidiendo con la literatura[14]. Esto ha sido atribuido a una regulación hacia abajo (*down-regulation*) de la actividad de Lp-PLA2 mediada por estrógenos[15]. Sin embargo, también se ha planteado que puede ser secundario a los niveles más bajos de LDL en mujeres, dado que el LDL es el principal transportador de Lp-PLA2 y donde esta actúa. Así, menores niveles de LDL, podrían traducir una circulación más baja de Lp-PLA2 y niveles más bajos de sustrato para esta enzima.

La principal asociación de Lp-PLA2 fue con los factores de riesgo lipídicos, colesterol no-HDL y LDL. Las correlaciones para ambos marcadores fueron potentes y semejantes a lo reportado en la literatura[14,16]. Cabe destacar que al momento de reportar nuestros resultados, no encontramos datos publicados sobre niveles de Lp-PLA2 en poblaciones latinoamericanas. Por otra parte, en los trabajos publicados, muchos sujetos se encontraban tomando estatinas, por lo que las asociaciones con factores lipídicos, tuvieron que ser ajustadas por el uso de estos fármacos. En nuestro estudio no incluimos sujetos con medicamentos para bajar el colesterol, por lo que las correlaciones no debieron ser ajustadas.

La asociación de Lp-PLA2 con HDL fue inversa y de moderada potencia. Esto podría deberse a que la Lp-PLA2 se encuentra principalmente unida a LDL (80%), y en menor proporción a HDL (20%). La relación inversa entre HDL y Lp-PLA2 podría ser de importancia en la fisiopatología de la ateroesclerosis, ya que la enzima podría preservar la funcionalidad del HDL (ser protectora) y disminuir el estrés oxidativo, lo que ha sido demostrado en ratones deficientes en ApoE[17].

La correlación positiva encontrada entre Lp-PLA2 e IMC y cintura, también ha sido confirmada en algunos trabajos, pero no en la totalidad[16,18]. Fisiopatológicamente, la relación entre adiposidad abdominal y Lp-PLA2 sería esperable, ya que la enzima es secretada por macrófagos, abundantes en la grasa visceral. Con respecto a glicemia y diabetes, los reportes también han estado dividi-

dos, con la mayoría de los estudios que muestran una muy leve relación de la enzima con diabetes y resistencia a la insulina. En nuestro estudio, no medimos resistencia a la insulina. Asimismo, el bajo número de sujetos diabéticos no nos permitió un análisis más detallado.

La ausencia de correlación de Lp-PLA2 con PCRus coincide con lo reportado por otros grupos[16]. Estos hallazgos sugieren que la enzima actúa en el proceso ateroesclerótico por mecanismos diferentes a la PCRus. De hecho, la Lp-PLA2 es un marcador más específico de inflamación local, lo que es avalado por las altas concentraciones de la enzima en la placa ateroesclerótica. Esta hipótesis se apoya en hallazgos reportados por otros investigadores[8,12,13] que muestran que la Lp-PLA2 predice eventos CV incluso en modelos ajustados por PCRus y FR tradicionales.

Discusión aparte merece la relación de la edad y Lp-PLA2. Nuestros hallazgos no coinciden con la mayoría de los estudios, que han reportado una correlación directa, aunque discreta. En la correlación cruda, encontramos una correlación inversa, débil y marginalmente significativa, entre Lp-PLA2 y edad ($r = -0,16$, $p = 0,04$). Esto podría estar influido por los niveles de LDL en sujetos mayores: en nuestra población, el nivel de LDL es menor en los sujetos mayores de 45 años (datos no mostrados). Como Lp-PLA2 actúa sobre LDL, al haber menos LDL disponible, habría menos Lp-PLA2 circulante. La correlación entre Lp-PLA2 y edad desaparece al ajustar por sexo y LDL. Estos hallazgos enfatizan el mensaje que Lp-PLA2 está estrechamente relacionada al LDL.

El riesgo CV aumenta según el número de FR[19,20]. Por ello, quisimos determinar si los niveles de Lp-PLA2 se relacionaban a la agregación de FR. Este concepto es muy importante, ya que el riesgo CV en algunos grupos poblacionales, como mujeres y jóvenes, es subestimado por los puntajes tradicionales. Los FR no tradicionales han sido valiosos para mejorar la predicción de riesgo CV en estos grupos. Como se ve en la Tabla 3 y Figura 1, los niveles de actividad de Lp-PLA2 aumentaron en forma significativa según la agregación de FR. Esto se demostró en ambos, hombres y mujeres. Desde el punto de vista clínico, este comportamiento es interesante, ya que pese a que Lp-PLA2 no se asocia a todos los FR, como se ve en este estudio, su actividad se eleva en aquellos sujetos con mayor agregación de FR. Esto sugeriría que existen vías fisiopatológicas en las cuales actúa Lp-PLA2 que aún no conocemos, que podrían relacionar este marcador con los FR no lipídicos. Sin embargo, la real utilidad de estos hallazgos, deberá demostrarse en estudios prospectivos, en que se evalúe la utilidad de este biomarcador por sobre los FR tradicionales.

Este estudio tiene limitaciones: 1) Es un estudio de corte transversal, por lo que no se puede hacer inferencias de causalidad; 2) La muestra es pequeña y no aleatoria; 3) No incluimos modelo de determinación de la homeostasis (test de HOMA), que podría haber afinado la relación entre glicemia, resistencia insulínica, diabetes y Lp-PLA2; 4) Sólo determinamos actividad de Lp-PLA2 y no masa. Esta decisión estuvo sujeta a la disponibilidad de la determinación de laboratorio en nuestro país, no obstante la medición de actividad de LP-PLA2 es la técnica más utilizada en la actualidad a nivel internacional".

Entre las fortalezas de este estudio, están el diseño, en una población nativa en cuanto a tratamientos farmacológicos y la validación de la técnica de laboratorio de Lp-PLA2 en Chile. Otras han sido nombradas en la discusión.

Agradecimientos: A la empresa Microbac Ltda., (http://www.microbac.cl)/ representante en Chile de Diadexus, Inc., por haber provisto los *kits* necesarios para la determinación de actividad de Lp-PLA2.

Referencias

1. Mirzaei M, Truswell AS, Taylor R, Leeder SR. Coronary heart disease epidemics: Not all the same. Heart 2009; 95: 740-6.
2. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115-26.
3. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation 2002; 105: 1135-43.
4. Martin-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Tunon J, Muñoz-García B, Madrigal-Matute J, Moreno JA, et al. Biomarkers in cardiovascular medicine. Rev Esp Cardiol 2009; 62: 677-88.
5. Pinon P, Kaski JC. Inflammation, atherosclerosis and cardiovascular disease risk: PAPP-A, Lp-PLA2 and Cystatin C. New insights or redundant information? Rev Esp Cardiol 2006; 59: 247-58.
6. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff

MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: A report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. J Am Coll Cardiol 2010; 56: e50-103.
7. Toth PP, McCullough PA, Wegner MS, Colley KJ. Lipoprotein-associated phospholipase a2: Role in atherosclerosis and utility as a cardiovascular biomarker. Expert Rev. Cardiovasc. Ther 2010; 8: 425-38.
8. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, Coresh J, Folsom AR, Heiss G, et al. Lipoprotein-associated phospholipase a2, high-sensitivity c-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the atherosclerosis risk in communities (aric) study. Circulation 2004; 109: 837-42.
9. Tsimikas S, Willeit J, Knoflach M, Mayr M, Egger G, Notdurfter M, et al. Lipoprotein-associated phospholipase a2 activity, ferritin levels, metabolic syndrome, and 10-year cardiovascular and non-cardiovascular mortality: Results from the bruneck study. Eur Heart J 2009; 30: 107-15.
10. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC- 7 Report. JAMA. 2003; 289: 2560-72.
11. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998; 97: 1837-47.
12. Daniels LB, Laughlin GA, Sarno MJ, Bettencourt R, Wolfert RL, Barrett-Connor E. Lipoprotein-associated phospholipase a2 is an independent predictor of incident coronary heart disease in an apparently healthy older population: The rancho Bernardo study. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 913-9.
13. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, McMahon AD, Ford I, Cooney J, et al. Lipoprotein-associated phospholipase a2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of scotland coronary prevention study group. N Engl J Med 2000; 343: 1148-55.
14. Hatoum IJ, Nelson JJ, Cook NR, Hu FB, Rimm EB. Dietary, lifestyle, and clinical predictors of lipoprotein-associated phospholipase a2 activity in individuals without coronary artery disease. Am J Clin Nutr 2010; 91: 786-93.
15. Miyaura S, Maki N, Byrd W, Johnston JM. The hormonal regulation of platelet-activating factor acetylhydrolase activity in plasma. Lipids 1991; 26: 1015-20.
16. Gregson J, Stirnadel-Farrant HA, Doobaree IU, Koro C. Variation of lipoprotein associated phospholipase a2 across demographic characteristics and cardiovascular risk factors: A systematic review of the literature. Atherosclerosis 2012; 225: 11-21.
17. Noto H, Hara M, Karasawa K, Iso ON, Satoh H, Togo M, et al. Human plasma platelet-activating factor acetylhydrolase binds to all the murine lipoproteins, conferring protection against oxidative stress. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23: 829-35.
18. Persson M, Nilsson JA, Nelson JJ, Hedblad B, Berglund G. The epidemiology of Lp-pPLA (2): Distribution and correlation with cardiovascular risk factors in a population-based cohort. Atherosclerosis. 2007; 190: 388-96.
19. Kannel WB, Neaton JD, Wentworth D, Thomas HE, Stamler J, Hulley SB, et al. Overall and coronary heart disease mortality rates in relation to major risk factors in 325,348 men screened for the mrfit. Multiple risk factor intervention trial. Am Heart J. 1986; 112: 825-36.
20. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the interheart study): Case-control study. Lancet 2004; 364: 937-52.