

Pengukuran lipoprotein-associated phospholipase a₂ sebagai alat diagnostik dan penentu prognosis



CrossMark

Ardelia Yardhika,¹ Monik Alamanda,² Lisy Konny³

ABSTRAK

Pendahuluan: Penyakit kardiovaskular merupakan salah satu penyakit tidak menular utama dan menyebabkan 17,5 juta kematian setiap tahunnya. Pengukuran kadar biomarker inflamasi Lp-PLA₂ dapat dilakukan untuk mengetahui risiko pembentukan aterosklerosis. Lp-PLA₂ merupakan enzim spesifik inflamasi vaskular dan tidak dipengaruhi oleh inflamasi sistemik.

Bahan dan Materi: Telaah sistematik dilakukan pada situs pencarian ProQuest, EBSCO, dan Google Scholar. Didapatkan 259 artikel jurnal yang kemudian dieksklusi menjadi 22 artikel yang kemudian dianalisis.

Hasil dan Pembahasan: Deteksi pasien terkena aterosklerosis menggunakan kadar kolesterol dan CRP tidaklah akurat dan spesifik. Lp-PLA₂ merupakan enzim yang spesifik berada pada pembuluh darah dan dapat menjadi biomarker baru untuk menentukan ada atau tidaknya aterosklerosis. Pengukuran Lp-PLA₂ dapat dilakukan dengan mengukur massa dan aktivitas Lp-PLA₂.

Kesimpulan: Lp-PLA₂ merupakan marker yang paling baik dibandingkan marker lainnya seperti kolesterol dan CRP untuk melihat risiko penyakit jantung koroner dan iskemik akibat aterosklerosis.

Kata kunci: Aterosklerosis, kardiovaskular, penyakit jantung koroner, Lp-PLA₂

Cite Pasa Ini: Yardhika A., Alamanda M., Konny L. 2017. Pengukuran lipoprotein-associated phospholipase a₂ sebagai alat diagnostik dan penentu prognosis. *Intisari Sains Medis* 8(1): 31-34. DOI: 10.15562/ism.v8i1.110

¹Mahasiswa Kedokteran
Tahun Ketiga, Universitas
Katolik Indonesia Atma Jaya,
ik_13monkeys@hotmail.com

²Mahasiswa Kedokteran
Tahun Ketiga, Universitas
Katolik Indonesia Atma Jaya,
monikalamanda@icloud.com

³Mahasiswa Kedokteran
Tahun Ketiga, Universitas
Katolik Indonesia Atma Jaya,
elisabethlisye@gmail.com

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular merupakan salah satu penyakit tidak menular utama menurut *World Health Organization* (WHO). Penyakit ini menyebabkan 17,5 juta kematian setiap tahunnya, dan merupakan penyebab utama kematian di dunia. 7,4 juta kematian diantaranya disebabkan oleh penyakit jantung koroner (PJK).¹ Semakin bertambahnya usia serta pola hidup masyarakat yang kurang baik seperti merokok, kurang berolahraga, dan obesitas, risiko untuk terkena PJK semakin meningkat.² Seiring dengan meningkatnya angka harapan hidup masyarakat, risiko terkena penyakit ini juga semakin meningkat. PJK dapat menyebabkan beban bagi masyarakat karena banyaknya komplikasi yang dapat ditimbulkan sehingga deteksi sedini mungkin menjadi hal yang penting.³

Tes deteksi biasa dilakukan untuk mengetahui *traditional risk factor* seseorang terkena PJK, dengan melakukan pemeriksaan tekanan darah, profil lipid, berat badan, dan kadar gula darah dalam tubuh.⁴ Pemeriksaan-pemeriksaan tersebut hanya bisa memprediksi kemungkinan seseorang terkena PJK, tetapi PJK tetap dapat terjadi pada orang yang faktor risikonya tidak teridentifikasi.⁵ Total kolesterol dan *low-density lipoprotein* (LDL) menjadi faktor yang paling berperan dalam pembentukan aterosklerosis dan menyebabkan PJK, tetapi penyakit ini juga bisa terjadi pada pasien yang jumlah LDL-nya tidak

tinggi (<100mg/dL).⁶ 35% dari kematian pasien PJK, memiliki total kolesterol <200 mg/dL.⁵ Hal ini menyebabkan pemeriksaan kadar profil lipid normal tidak dapat menjamin dan memprediksi kemungkinan seseorang menderita PJK dengan baik.

Berdasarkan ketidakmampuan alat diagnostik yang ada saat ini untuk memprediksi PJK secara efektif, diperlukan alat diagnostik baru yang lebih memadai. Saat ini mulai banyak perhatian pada enzim inflamasi Lp-PLA₂ yang spesifik pada pembuluh darah.⁷

Dari berbagai pertimbangan yang telah dipaparkan diatas, penulis ingin mengkaji dan menelaah lebih lanjut mengenai peran Lp-PLA₂ dalam proses aterosklerosis, potensinya sebagai marker aterosklerosis, dan penentu prognosis.

BAHAN DAN MATERI

Telaah sistematik dilakukan dengan melakukan pencarian di ProQuest, EBSCO, dan Google Scholar dari tahun 2006-2016. Jurnal yang diseleksi merupakan artikel primer dan *peer reviewed*. Pencarian tersebut menggunakan kata kunci "(Lp-PLA₂) AND (Atherosclerosis)", "(Lp-PLA₂) AND (Cardiovascular)", dan "(Lp-PLA₂) AND (Coronary Heart Disease)". Dari pencarian tersebut, didapatkan 259 artikel jurnal. Proses indentifikasi dan

*Correspondence to:

seleksi menghasilkan 22 artikel, yang akan kami gunakan dalam telaah sistematik ini.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Lp-PLA₂ merupakan enzim inflamasi yang spesifik pada pembuluh darah. Enzim ini banyak dihasilkan oleh sel-sel inflamasi seperti makrofag, limfosit dan sel busa pada plak arteri ketika arteri sedang mengalami inflamasi dan plak tersebut dalam keadaan rentan meluruh. Lp-PLA₂ ini juga secara dominan ditemukan pada inti aterosklerotik nekrosis yang rapuh dan kaya makrofag.⁷

Enzim ini diproduksi secara lokal saat proses awal pembentukan aterosklerosis dan disfungsi endotel.⁸ Enzim ini beredar dalam darah dengan bantuan lipoprotein yang memiliki apolipoprotein B, seperti LDL (*low density lipoprotein*) dan HDL (*high-density lipoprotein*). Lp-PLA₂ menghidrolisis fosfolipid teroksidasi pada LDL yang terdapat di plak aterosklerosis, menghasilkan *oxidized non-esterified free fatty acid* (oxNEFA) dan *lysophosphatidylcholine* (lysoPC) yang dapat mengakibatkan inflamasi.⁹ Peningkatan Lp-PLA₂ sendiri berkorelasi dengan tingkat keparahan aterosklerosis, sedangkan lysoPC yang merupakan produk dari Lp-PLA₂ berkorelasi dengan adanya disfungsi endotel.⁸

Jika kadar Lp-PLA₂ dalam darah tinggi, hal ini mengindikasikan adanya plak dalam pembuluh darah yang kemungkinan besar akan meluruh, menyebabkan terbentuknya trombus yang berakibat pada serangan jantung atau iskemik miokard akibat aterosklerosis. *Cut off point* untuk dewasa >235 ng/mL pada populasi sehat dan >225 ng/mL menunjukkan risiko tinggi terkena PJK, independen dengan faktor risiko lain.¹⁰ Aktivitas Lp-PLA₂ juga dapat menjadi biomarker kardiovaskular pada remaja. Hal tersebut sangat menguntungkan mengingat pembentukan plak aterosklerosis biasa dimulai pada usia muda, meskipun baru menunjukkan manifestasi pada usia lebih lanjut.¹¹

Penelitian kohort prospektif terhadap 712 pasien menunjukkan bahwa tingginya aktivitas Lp-PLA₂ dapat menjadi prognosis jangka panjang risiko penyakit kardiovaskular. Pasien dengan Lp-PLA₂ tinggi memiliki presentasi selamat dari PJK lebih rendah ($p = 0,023$).¹² Penelitian kohort terhadap 1.077 pasien selama 16 tahun juga menyatakan hal serupa, dan level Lp-PLA₂ secara independen memprediksi kejadian PJK. Penggunaan enzim tersebut juga memungkinkan untuk mengidentifikasi orang-orang dengan risiko penyakit kardiovaskular, yang sebelumnya tidak dapat diprediksi oleh alat diagnosis tradisional.¹³ Lp-PLA₂ juga dapat digunakan untuk mengetahui risiko PJK pada pasien yang memiliki sindrom metabolik (obesitas

abdominal, hipertrigliseridemia, tekanan darah tinggi, dan glukosa darah puasa tinggi).¹⁴

Jika dibandingkan dengan pemeriksaan darah tradisional yang mengukur kadar kolesterol dan *C-Reactive Protein* (CRP), pengukuran Lp-PLA₂ ternyata memberikan hasil yang lebih memuaskan dan spesifik. Pengukuran Lp-PLA₂ juga memiliki nilai prediktif lebih tinggi dibandingkan CRP.¹⁵ Aktivitas dari Lp-PLA₂ dapat memprediksi kematian akibat penyakit jantung dalam lima tahun pada pasien dengan konsentrasi CRP yang rendah dan sedang. Fakta tersebut didapat dari sebuah penelitian kohort pada 2.513 pasien. Studi tersebut juga memberikan hasil lain yaitu Lp-PLA₂ dapat memprediksi seluruh kematian penyakit jantung dan sesuai dengan alat diagnosis yang sudah ada sekarang seperti NT-pro-BNP, CRP, dan angiografi.¹⁶ Level dari CRP dapat menunjukkan terdapatnya lesi aterosklerosis, tapi peningkatan CRP tidak spesifik untuk PJK karena dapat disebabkan oleh lipopolisakarida bakteri, trauma, dan penyakit lain.¹⁷

Penurunan HDL atau peningkatan LDL berkolerasi ketat dengan peningkatan Lp-PLA₂. Meskipun demikian, kadar Lp-PLA₂ dapat memprediksi secara independen sekalipun pasien memiliki LDL rendah. Kadar Lp-PLA₂ yang tinggi dan HDL yang menurun dapat memberikan gambaran mengenai manifestasi terminal dari infark miokard, *stroke*, dan kematian kardiovaskular.¹⁸

Lp-PLA₂ atau *platelet-activating factor acetylhydrolase* (PAF-AH) merupakan biomarker yang lebih spesifik, karena merupakan enzim spesifik untuk inflamasi vaskular dan tidak terpengaruh oleh keadaan inflamasi sistemik. Selain itu, Lp-PLA₂ memiliki fluktuasi biologi yang rendah. Dengan alasan-alasan tersebut, Lp-PLA₂ dapat digunakan sebagai alat tunggal untuk membuat keputusan medis. Penggunaan enzim ini sebagai alat diagnosis juga dapat dilakukan secara serial.¹⁹

Penelitian lain mengukur aktivitas Lp-PLA₂ pada pasien dengan CAD stabil. Selain mengukur aktivitasnya, pasien diberikan juga treatment darapladib (Lp-PLA₂ inhibitor selektif). Hasilnya menunjukkan bahwa aktivitas Lp-PLA₂ yang meningkat berasosiasi dengan meningkatnya risiko kardiovaskular.²⁰

Penelitian Lp-PLA₂ dan hubungannya terhadap *peripheral arterial disease* (PAD) menunjukkan bahwa peningkatan kadar dan aktivitas Lp-PLA₂ berasosiasi dengan kejadian PAD serta angka *ankle-brachial index* yang rendah (*hazard ratio* 1,24; 95% *confidence interval* 1.07, 1.44).²¹

Pengukuran Lp-PLA₂ juga dapat menunjukkan risiko penyakit kardiovaskular pada pasien dengan HIV. Di sebuah penelitian terhadap 341 pasien

HIV, hanya 25% yang memiliki kadar CRP lebih tinggi dari 3. Meskipun demikian, lebih dari 75% memiliki kadar Lp-PLA₂ yang abnormal. Hal ini menunjukkan bahwa Lp-PLA₂ memiliki sensitivitas yang lebih tinggi daripada CRP sebagai alat diagnosis. Pasien yang memiliki Framingham Risk Score yang tinggi memiliki aktivitas Lp-PLA₂ yang tinggi juga ($p < 0.001$). Pasien dengan *coronary artery calcium scores* > 100 secara signifikan memiliki kadar Lp-PLA₂ yang tinggi ($p = 0.01$).²²

Peningkatan Lp-PLA₂ juga meningkat pada pasien dengan hipertensi resisten. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa tingkat Lp-PLA₂ lebih tinggi pada pasien dengan hipertensi resisten dibandingkan tanpa hipertensi resisten. Untuk itu, Lp-PLA₂ dapat digunakan untuk membedakan pasien di kedua kelompok tersebut. Hipertensi resisten perlu didektesi sejak dini karena dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular seperti gagal jantung dan stroke.²³

Pengukuran kadar Lp-PLA₂ saat ini telah disetujui oleh FDA.²⁴ *American Association of Clinical Endocrinologist's Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis* juga telah menganjurkan pengukuran kadar Lp-PLA₂ dilakukan bersamaan dengan tes darah standar (kadar kolesterol) dan pengukuran kadar CRP untuk mendiagnosis risiko seseorang terkena penyakit kardiovaskular akibat aterosklerosis.²⁵

Terdapat dua cara untuk pengukuran Lp-PLA₂, yaitu pengukuran terhadap konsentrasi/massa/kuantitas Lp-PLA₂ dan mengukur aktivitas dari Lp-PLA₂. Pengukuran konsentrasi Lp-PLA₂ dilakukan dengan metode ELISA.²⁶

Pengukuran kuantitatif konsentrasi Lp-PLA₂ menggunakan antibodi terhadap enzim tersebut. Jika di dalam darah terdapat enzim tersebut, tes ini akan menunjukkan hasil positif. Indikasi penggunaan tes ini adalah untuk mengevaluasi klinis pasien untuk memprediksi risiko terkena penyakit jantung koroner, dan iskemik yang berasosiasi dengan aterosklerosis.²⁶

Pengukuran aktivitas Lp-PLA₂ menggunakan prinsip *enzyme assay* untuk mengukur kualitas Lp-PLA₂ pada EDTA plasma dan serum. Lp-PLA₂ akan menghidrolisis posisi sn-2 dari substrat 1-myristoyl-2-(4-nitrophenylsuccinyl) Phosphatidylcholine dan menghasilkan 4-nitrophenol yang berwarna dan kemudian diukur dengan menggunakan spektrofotometer. Masing-masing warna menunjukkan tingkat aktivitas Lp-PLA₂ yang berbeda-beda. Indikasi penggunaan tes ini adalah untuk memprediksi risiko pasien tanpa riwayat penyakit jantung untuk terkena penyakit jantung koroner. Kadar aktivitas Lp-PLA₂ lebih akurat untuk menentukan prognosis seseorang dalam menderita penyakit jantung koroner.²⁶

Pengukuran kuantitas dan aktivitas Lp-PLA₂ memiliki *cut off point* yang berbeda. *Cut off point* untuk pengukuran kuantitas Lp-PLA₂ adalah 200 ng/mL yang ditetapkan berdasarkan konsensus para ahli, sedangkan untuk tes aktivitas Lp-PLA₂ yaitu 225 nmol/min/mL berdasarkan penelitian-penelitian yang telah dilakukan. Untuk pengkoleksian spesimen serum atau plasma darah, pengukuran kuantitas Lp-PLA₂ membutuhkan *serum/plasma gel separataion tubes*, *EDTA/heparin plasma collection tubes*, dan *serum collection tubes*. Untuk tes aktivitas Lp-PLA₂ dibutuhkan *serum collection tubes*, *K₂/K₃ EDTA plasma collection tubes (with or without gel)*.²⁶

Banyak penelitian yang telah mendukung Lp-PLA₂ ini menjadi marker untuk penyakit kardiovaskular. Hal ini menyebabkan dicanangkannya Lp-PLA₂ inhibitor sebagai terapi target aterosklerosis. Sebuah penelitian dilakukan di Korea Selatan menggunakan tikus yang telah diberikan diet tinggi kolesterol selama sepuluh minggu, dibagi menjadi dua kelompok, lalu diadministrasikan dengan obat darapladib dosis tinggi dan rendah. Hasilnya adalah pada kedua kelompok percobaan sama-sama menurunkan kadar trigliserida, LDL-C, CRP, dan Lp-PLA₂, tetapi lebih menonjol pada kelompok dosis tinggi ($p < 0.05$). Apoptosis dan *cardiomyocyte* pada kelompok dosis tinggi juga menurun secara signifikan dibandingkan pada kelompok dosis rendah ($p < 0.05$). Obat ini telah di teliti dan berada pada *Phase III Clinical Trial*.²⁷

Penelitian lainnya menyatakan bahwa penggunaan obat inhibitor Lp-PLA₂ hanya dapat menurunkan aktivitas Lp-PLA₂ sebesar 65%.²⁸ Penelitian terhadap pasien dengan PJK kronik stabil, didapatkan hasil bahwa darapladib juga tidak bisa menurunkan secara signifikan insidensi PJK.²⁹ Penggunaan darapladib pada pasien dengan PJK akut tidak berhasil menurunkan risiko dari PJK.³⁰ Hasil penelitian-penelitian tersebut menyatakan bahwa aktivitas Lp-PLA₂ berhubungan dengan faktor risiko PJK sehingga baik sebagai marker diagnosis, tetapi tidak bisa dijadikan target terapi.

KESIMPULAN

Lp-PLA₂ merupakan marker yang paling baik dibandingkan marker lainnya seperti kolesterol dan CRP untuk melihat risiko penyakit jantung koroner dan iskemik akibat aterosklerosis. Tes kuantitatif dan aktivitas Lp-PLA₂ dapat membantu deteksi aterosklerosis dengan lebih akurat dan presisi sehingga dapat dilakukan penanggulangan sejak dini. Penelitian lanjutan mengenai inhibitor Lp-PLA₂ perlu dilakukan lebih lanjut untuk mengetahui efektivitas inhibitor Lp-PLA₂ untuk mencegah penyakit PJK.

REFERENSI

- World Health Organization. Cardiovascular diseases [internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 Jun [cited 2016 Jul 2]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* [cited 2016 Jul 2]. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/131/4/e29>
- Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (writing committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *Circulation* [cited 2016 Jul 2]. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/110/5/588.full>
- American Heart Association. Heart-Health Screenings [internet]. Updated 2016 May 20 [cited 2016 Jul 3]. Available from: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Heart-Health-Screenings_UCM_428687_Article.jsp#.V3kkN_197IU
- Madjid M, Ali M, Willerson JT. lipoprotein-associated phospholipase A₂ as a novel risk marker for cardiovascular disease: a systematic review of the literature. *Tex Heart Inst J* 2010;37(1):25-39.
- Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC, LaBresh KA, Smith SC, Dai D, et al. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in get with the guidelines. *Am Heart J* 2009;157(1):111-117.
- Kolodgie FD, Burke AP, Skorija KS, Ladich E, Kutys R, Makuria AT, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ protein expression in the natural progression of human coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006 Nov;26(11):2523-9.
- Lavi S, McConnell JP, Rihal CS, Prasad A, Mathew V, Lerman LO, et al. Local production of lipoprotein-associated phospholipase A₂ and lysophosphatidylcholine in the coronary circulation: association with early coronary atherosclerosis and endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2007;115(27):215-21.
- Carlquist JF, Muhlestein JB, Anderson JL. Lipoprotein-associated phospholipase A₂: a new biomarker for cardiovascular risk assessment and potential therapeutic target. *Expert Rev Mol Diagn* 2008;7(5):11-7.
- Lanman RB, Wolfert RL, Fleming JK, Jaffe AS, Roberts WL, Warnick GR, McConnell JP. Lipoprotein-associated phospholipase A₂: review and recommendation of a clinical cut point for adults. *Prev Cardiol* 2006;9(3):138043.
- Da Silva IT, Timm Ade S, Damasceno NRT. Influence of obesity and cardiometabolic makers on lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) activity in adolescents: the healthy young cross-sectional study. *Lipids Health Dis* 2013;12:19.
- Maiolino G, Pedon L, Cesari M, Frigo AC, Wolfert RL, Barisa M, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ activity predicts cardiovascular events in high risk coronary artery disease patients. *PLoS One* 2012;7(10):e48171.
- Daniels LB, Laughlin GA, Sarno MJ, Bettencourt RM, 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(9):913-9.
- Persson M, Hedblad B, Nelson JJ, Berglund G. Elevated Lp-PLA₂ levels add prognostic information to the metabolic syndrome on incidence of cardiovascular events among middle-aged nondiabetic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 2007;27:1411-6.
- Nambi V, Hoogeveen RC, Chambless L, Hu Y, Bang H, Coresh J. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ and high-sensitivity c-reactive protein improve the stratification of ischemic stroke risk in the arterosclerosis risk in communities (ARIC) study.
- Winkler K, Hoffmann MM, Winkelmann BR, Friedrich I, et al. Lipoprotein Associated Phospholipase A₂ Predicts 5-Year Cardiac Mortality Independently of Established Risk Factors and Adds Prognostic Information in Patients with Low and Medium High-Sensitivity C-Reactive Protein (The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study). *Clin Chem*. 2007 Aug;53(8):1440-7.
- Paffen E, DeMaat MP. C-reactive protein in atherosclerosis: a causal factor? *Cardiovasc Res* 2006;71(1):30-9. Ridker PM. C-reactive protein: a simple test to help predict risk of heart attack and stroke. *Circulation* 2003;108(12):e81-5.
- Robins SJ, Collins D, Nelson JJ, Bloomfield JE, Asztalos BF. Cardiovascular events with increased lipoprotein-associated phospholipase A₂ and low high-density lipoprotein-cholesterol: the veterans affairs HDL intervention trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1172-8.
- Corson M, Jones P, Davidson M. Review of the Evidence for the clinical utility of lipoprotein-associated phospholipase A₂ as a cardiovascular risk marker. *American Journal of Cardiology*. 2008;101(12A):41F-50F.
- Wallentin L, Held C, Armstrong PW, Cannon CP, Davies RY, Granger CB. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity Is a Marker of Risk But Not a Useful Target for Treatment in Patients With Stable Coronary Heart Disease. *J Am Heart Assoc* 2016;5(6).
- Garg PK, Arnold AM, Hinckley Stukovsky KD, Koro C, Jenny NS, Mukamal KJ, et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and Incident Peripheral Arterial Disease in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36(4):750-6.
- Mangili A, Ahmad R, Wolfert RL, Kuvin J, Polak JF, Karas RH, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, a novel cardiovascular inflammatory marker, in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2014;58(6):893-900.
- Li Z, Liu J, Shen Y, Zeng F, Zheng D. Increased lipoprotein-associated phospholipase A₂ activity portends an increased risk of resistant hypertension. *Lipids Health Dis* 2016;15:15.
- U.S. Food and Drug Administration. FDA clears test that helps predict the risk of coronary heart disease [internet]. 2014 Dec 15 [cited 2016 Jul 3]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm426799.htm>
- Jellinger PS, Smith DA, Melita AE, Ganda O, Handelsman Y, Rodbard HW, et al. American association of clinical endocrinologists' guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis. *Endocr Pract* 2012;18(Suppl1).
- Understanding the PLAC[®] portfolio of tests for Lp-PLA₂ [internet] [cited 2016 Jul 4]. Available from: <http://www.placactivity.com/healthcare-professionals/elisa-vs-activity/>
- Zhang J, Xu DL, Liu XB, Bi SJ, Zhao T, Sui SJ. Darapladib, a Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Inhibitor, Reduces Rho Kinase Activity in Atherosclerosis. *Yonsei Med J* 2016;57(2):321-7.
- Wallentin L, Held C, Armstrong PW, Cannon CP, Davies RY, Granger CB. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity Is a Marker of Risk But Not a Useful Target for Treatment in Patients With Stable Coronary Heart Disease. *J Am Heart Assoc* 2016;5(6).
- The Stability Investigators. Darapladib for preventing ischemic events in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 2-14;370:1702-1711.
- O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, Lukas MA, Tarka E, Steg PG, et al. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: the SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312(10):1006-15.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution