

INDONESIAN JOURNAL OF
**Clinical Pathology and
Medical Laboratory**

Magalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

ICP & M. (Indonesian J. Clin. Pathol. & Med. Lab.)	Vol. 21	No. 3	Hal. 1-119	Surabaya Maret 2018	ISSN 0914-4243
---	---------	-------	------------	------------------------	-------------------

Ditertbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Published by Indonesian Association of Clinical Pathologists

Penjualan No. 441-087000-0011, tanggal 8 September 2017

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

<i>Pneumatic Tube terhadap Darah Rutin dan Laktat Dehidrogenase (Pneumatic Tube on Routine Blood Test and Lactate Dehydrogenase)</i> Liong Boy Kurniawan, Asvin Nurulita, Uleng Bahrn	111-114
Biakan Metode <i>Tetrazolium Microplate Assay</i> Terkait Dahak Pasien Terduga Tuberkulosis Paru (<i>Detection in Tetrazolium Microplate Assay Culture Methods from Pulmonary Tuberculosis Suspected Sputum</i>) Rita Rachmayanti, Ida Parwati, Tiene Rostini, Sylvia Rachmayati	115-119
Adiponektin <i>High Molecular Weight</i> dan Kekakuan Vaskular di Penyakit Diabetes Melitus Tipe-2 Terkait Gabungan <i>Glimepiride Metformin</i> Dosis Tetap (<i>High Molecular Weight Adiponectin and Vasculer Thickness in Diabetes Type 2 related to Fixed Dose Combination of Glimepiride and Metformin</i>) Ari Sutjahjo	120-124
Angka Banding Neutrofil/Limfosit di Karsinoma Payudara (<i>Neutrofil/Lymphocyte Ratio in Carcinoma Mammae</i>) Yuly Eko Prasetyo, Uleng Bahrn, Ruland DN. Pakasi	125-129
Agregasi Trombosit dan <i>Mean Platelet Volume</i> dengan Sindrom Metabolik Terkait Kegemukan (<i>Platelet Aggregation and Mean Volume With Metabolic Syndrome in Obesity</i>) Nindia Sugih Arto, Adi Koesoema Aman, Dharma Lindarto	130-134
Diagnosis Tuberkulosis Paru Menurut Kecepatan Pemeriksaan Dahak (<i>Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis Based on Frequency of Sputum Examination</i>) Larissa, Ida Parwati, A K Sugianli	135-137
Ragaman Genetik Gen Polimerase Virus Hepatitis B pada Pasien Hepatitis B Kronik dengan Pengobatan <i>Telbivudin</i> (<i>Genetic variation of Hepatitis B Virus Polymerase gene from chronic hepatitis B infected patient with telbivudine therapy</i>) Gondo Mastutik, Juniastuti, Ali Rohman, Mochamad Amin, Poernomo Boedi Setiawan	138-144
Protein Adhesin 38-kDa Mikobakterium Tuberkulosis dan Sel Makrofag Paru (<i>The 38 kDa Adhesin Protein of Mycobacterium tuberculosis and Macrophage of the Lung</i>) Maimun Zulhaidah A, Rahmawati, Bethasiwi Purbasari, Sumarno	145-152
Pola Bakteri dan Usia Pasien terhadap Prokalsitonin di Pneumonia Komunitas dan Nosokomial (<i>Bacterial Pattern and Patient's Age on Procalcitonin in Community and Hospital Acquired Pneumonia</i>) Coriejati, Mohammad Iqbal, Emmy Hermyanti Pranggono	153-157
<i>Aspergillus Glaucus Group</i> dan <i>Penicillium sp</i> di Ruang Operasi bedah Saraf (<i>Aspergillus Glaucus Group and Penicillium Sp in Neurosurgery Operating Theater</i>) Nurul Hasanah, Nurhayana Sennang, Benny Rusli	158-161

Nilai Diagnostik IgA AntiVCA Antibodi <i>Epstein-barr</i> di Karsinoma Nasofaring (<i>Diagnostic Value of IgA antiVCA Epstein-Barr Antibody in Nasopharyngeal Carcinoma</i>) Betty Agustina Tambunan, Aryati, Windu Nafika	162-169
Uji Glukosa Darah antara Metode Heksokinase dengan Glukosa Oksidase dan Glukosa Dehidrogenase di Diabetes Melitus (<i>Blood Glucose Test Between Hexokinase With Glucose Oxidase and Glucose Dehydrogenase Methods in Diabetes mellitus</i>) Baharuddin, Asvin Nurulita, Mansyur Arif	170-173
B-thalassemia Trait Menggunakan Elektroforesis Mikrokapiler (<i>β-Thalassemia Trait Using Capillary Electrophoresis</i>) Nuryanti, Ratna Akbari Ganie, Adi Koesoema Aman	174-178
Lipoprotein(a) dan Kebahayaan Sindrom Koroner Akut {(<i>Lipoprotein(a) in Acute Coronary Syndrome</i>)} Ira Puspitawati, Setyawati, Dyah Wulan Anggrahini, Diah Saraswati, Aisyah Ratna Yuniarti	179-182
Kadar D-Dimer Plasma di Strok Iskemik Akut (<i>D-Dimer Plasma Levels in Ischemic Stroke</i>) Yessi Mayke, Adi Koesoema Aman, Y. Anwar	183-186
Adrenomedulin di Karsinoma Payudara dengan Metastasis (<i>Adrenomedullin's in Breast Cancer With Metastatic State</i>) Stefanus Lembar	187-190
Suhu Penyimpanan Kreatinin dan Asam Urat dalam Air Kemih Selama 24 Jam (<i>Storage Temperature For 24 Hours of Uric Acid in Urine</i>) AAN. Subawa, Sianny Herawati, I Nyoman Wandu, I Wayan Putu Sutirta Yasa, Tjokorda Gede Oka	191-195
TELAAH PUSTAKA	
Penyakit Virus Ebola (<i>Ebola Virus Disease</i>) Henny Elfira Yanti, Aryati	195-201
LAPORAN KASUS	
Malaria Kongenital (<i>Congenital Malaria</i>) Sri Wahyunie S, Nurhayana Sennang, D. Daud, Mansyur Arif	202-207
INFORMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU	208-209

Ucapan terima kasih kepada penyunting Vol. 21 No. 2 Maret 2015

Sidarti Soehita, Jusak Nugraha, J.B. Soeparyatmo, Maimun Z. Arthamin,
Kusworini Handono, Rahayuningsih Dharma, July Kumalawati, Tahono, Rismawati Yaswir, Mansyur Arif

LIPOPROTEIN(a) DAN KEBAHAYAAN SINDROM KORONER AKUT

{(Lipoprotein(a) in Acute Coronary Syndrome)}

Ira Puspitawati¹, Setyawati¹, Dyah Wulan Anggrahini², Diah Saraswati³, Aisyah Ratna Yuniarti³

ABSTRACT

One of the risk factors of Acute Coronary Syndrome (ACS) still controversial is Lipoprotein(a). Lp(a) is one of the lipid components highly homologous to plasminogen and which may compete with it in the fibrinolytic pathway and has an atherogenic effect. Prior to the study many variations in results have been shown. These variations are related to different population and ethnics, thus, the researchers were triggered to investigate the role of Lp(a) on the ACS in the Indonesian population. This case control study was conducted at the Sardjito General Hospital, Yogyakarta, Indonesia consisting of 40 participants in ACS as the case group and other 40 persons suffering from Stable Angina Pectoris (SAP) as a control group. This study lasted from May–December 2011. The Lp(a) was measured using turbidimetric immunoassay method while other laboratory results were obtained from the medical records. The results of this study showed that high Lp(a) level (more than 30 mg/dL) was the risk factor of ACS (RR=2.818, CI: 1.069–7.426). There was no difference of the baseline characteristics such as: the history of hypertension, diabetes mellitus, smoking, as well as in other laboratory parameters such as: lipid profile, hemoglobine and uric acid level in the case as well as the control group. Significant differences were found in leucocyte number, creatinine and blood glucose level. The median level of those parameters was found higher in the case group.

Key words: Lipoprotein(a), acute coronary syndrome, stable angina pectoris

ABSTRAK

Salah satu faktor bahaya Sindroma Koroner Akut (SKA) yang masih menjadi perdebatan adalah Lipoprotein(a), merupakan salah satu komponen lipid yang memiliki struktur menyerupai plasminogen serta memiliki sifat aterogenik. Penelitian sebelumnya masih menunjukkan hasil yang beragam. Ragaman ini terkait pula oleh keberadaan perbedaan suku dan keturunan. Berdasarkan fakta tersebut peneliti tertarik untuk mengetahui peran Lp(a) yang berkaitan dengan kejadian SKA dengan menelitinya. Penelitian ini berancangan kasus pembandingan dengan subjek penelitian adalah pasien SKA yang dirawat di ICCU RSUP DR. Sardjito Yogyakarta dan yang pembandingan adalah pasien dengan angina pektoris stabil. Penelitian ini melibatkan 40 subjek kasus dan 40 pembandingan dan berlangsung antara bulan Mei–Desember 2011. Kadar Lp(a) diukur dengan metode *immunospectrometry* dan data lain diambil dari rekam medis. Hasil meneliti ini menunjukkan bahwa Lp(a) (lebih dari 30 mg/dL) terbukti merupakan faktor bahaya SKA dengan RR=2,818, CI (1,069–7,426) antara subjek kasus dan pembandingan terhadap beberapa ciri dasar seperti: faktor bahaya hipertensi, penyakit Diabetes Melitus (DM), merokok, serta tolak ukur laboratorik profil lipid, hemoglobin, asam urat tidak didapatkan perbedaan yang bermakna. Perbedaan yang bermakna didapatkan di angka leukosit, kreatinin dan glukosa darah. Nilai median ketiga tolak ukur tersebut lebih besar daripada kelompok kasus dibandingkan dengan yang pembandingan.

Kata kunci: Lipoprotein(a), sindroma koroner akut, angina pektoris stabil

PENDAHULUAN

Penyakit jantung koroner merupakan rangkaian penyakit kardiovaskular yang memiliki angka kesakitan dan kematian tertinggi. Penyakit arteri jantung koroner menyebabkan penyakit jantung iskemi yang mempunyai gambaran klinis beragam, yaitu: iskemi tanpa gejala, nyeri dada mencengkam (angina pektoris) menetap dan tidak, infark miokard akut, gagal jantung dan kematian akibat serangan jantung mendadak.¹ Iskemi miokard akut tersebut salah satunya memperlihatkan Sindroma Koroner Akut (SKA) yang secara klinis dibagi menjadi dua manifestasi klinis

berdasarkan gambaran elektrokardiografik (EKG) 12 sadapan, yaitu: infark miokard akut dengan elevasi ST 2 (*ST-elevation Myocardial Infarction* (STEMI)) dan SKA tanpa hal tersebut (*Non ST-elevation Acute Coronary Syndrome* (NSTEMI)).² Salah satu faktor bahaya yang masih menjadi pertentangan adalah Lipoprotein(a), yang merupakan salah satu komponen lipid yang memiliki struktur menyerupai plasminogen serta memiliki sifat aterogenik.³ Dalam telitian sebelumnya masih menunjukkan hasil yang beragam. Ragaman ini terkait pula oleh keberadaan perbedaan suku dan keturunan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah Lp(a) merupakan faktor bahaya SKA.

¹ Bagian Patologi Klinik FK UGM Yogyakarta. E-mail: ipuspitawati@yahoo.com

² Bagian Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler FK UGM Yogyakarta

³ Pendidikan Dokter FK UGM Yogyakarta

METODE

Penelitian ini merupakan kajian terkait pengamatan dengan rancangan kasus dan pembanding. Subjek kasus penelitian adalah pasien SKA yang dirawat di ICCU RSUP Dr. Sardjito, sedangkan yang pembanding adalah mereka yang dirawat di Bangsal Unit Penyakit Dalam (UPD) RSUP Dr. Sardjito dengan diagnosis Angina Pektoris Stabil (APS) dan tidak ber riwayat penyakit jantung sebelumnya. Penentuan subjek pembanding ditetapkan dengan pemadanan usia dan jenis kelamin.

Patokan kesertaan penelitian: pasien dengan diagnosis STEMI dan NSTEMI yang meliputi NSTEMI dan angina tidak menetap dengan awal serangan di kedua kelompok ≤ 24 jam; pasien laki-laki dan perempuan yang berusia antara 20 tahun sampai 65 tahun; bersedia mengikuti penelitian dengan menyetujui isi surat persetujuan tindakan. Sedangkan patokan bukan kesertaan pada penelitian ini yaitu: pasien yang menderita gagal ginjal kronis yang memerlukan pengobatan pengganti ginjal, sirosis hepatis, sepsis, penyakit inflamasi kronis, penyakit tromboemboli vena atau arteri dan penyakit keganasan; pasien yang hamil.

Semua pasien SKA yang memenuhi patokan kesertaan akan dilibatkan dalam penelitian, dan selanjutnya diambil sampel darah serumnya serta dilakukan pengumpulan. Terhadap setiap subjek SKA akan dicarikan pembandingnya yaitu yang berkaitan dengan diagnosis angina pektoris stabil dan tidak ber riwayat penyakit jantung sebelumnya serta yang dirawat di bangsal Unit Penyakit Dalam (UPD) RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta sesuai jenis kelamin dan umurnya. Terhadap subjek tersebut juga diambil sampel darah. Penelusuran terkait: riwayat penyakit sebelumnya, faktor bahaya dan data lain yang diambil dari rekam medis pasien.

Pemeriksaan Lp(a) dilakukan di Instalasi Laboratorium Klinik RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Lp(a) di dalam serum atau plasma akan bereaksi dengan *antihuman* Lp(a) antibodi monoklonal tikus yang telah dilapisi lateks dan diukur dengan metode turbidimetri.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini melibatkan 40 subjek pembanding dan 40 kasus. Analisis ciri data dasar ditampilkan di Tabel 1.

Tabel 1. Ciri data dasar

	Kasus (n=40)	Pembanding (n=40)	p
1. Jenis kelamin			
a. Laki-laki	73,2%	83,3%	0,217
b. Perempuan	26,8%	16,7%	
2. Umur, rerata+SB	59,84+11,4	59,25+8,6	0,773
3. Faktor bahaya PJK			
a. Hipertensi, (%)	27,3%	1,1%	0,555
b. DM, (%)	30,4%	12,9%	0,075
c. Perokok, (%)	3,1%	4,74%	0,11
4. Pemeriksaan Laboratorik			
a. Hemoglobin (g/L), med (min-maks)	13,3 (8,5-16,8)	13,4 (10,4-14,6)	0,908
b. Angka leukosit ($\times 1000$ /mmk), med (min-maks)	12,02 (6,32-23,13)	7,0 (4,76-12,08)	0,001*
c. Gula darah (mg/dL), med(min-maks)			
d. Kreatinin (mg/dL), med(min-maks)	130 (92-268)	125 (65-428)	0,002*
e. Kolesterol, med (min-maks)	1,28 (0,81-1,85)	0,79 (0,44-1,46)	0,001*
f. HDL, med (min-maks)	171 (88-231)	167 (122-236)	0,683
g. LDL, med (min-maks)	37,2 (24-77)	36,8 (21,5-67,8)	0,607
i. Triglisid, med (min-maks)	112 (55-160)	105 (61-163)	0,575
j. Asam urat, med (min-maks)	94 (22-323)	166 (62-312)	0,059
	5,5 (3,1-10,9)	4,7(1,4-12,2)	0,239

*) $p < 0,05$

Tabel 2. Analisis satu ragam Lp(a) terhadap kejadian SKA

	Kasus		Pembanding		RR(95%CI)	p
	N	(%)	n	(%)		
Lp(a) ≥ 30 mg/dL	18	45,9	9	22,5	2,818 (1,069-7,426)	0,033*
Lp(a) < 30 mg/dL	22	55,0	31	77,5		

Hasil meneliti menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang tidak bermakna antara perbandingan laki-laki dan perempuan, juga antara subjek kasus dan pembanding ($p=0,217$). Demikian pula tidak terdapat perbedaan usia yang bermakna antara subjek kasus dan pembanding ($p=0,773$).

Penelitian ini juga menunjukkan bahwa perbandingan subjek yang menderita DM dan hipertensi lebih besar daripada kelompok kasus dibandingkan dengan kelompok pembanding. Meskipun setelah dianalisis statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna di perbandingan subjek dengan faktor bahaya DM ($p=0,075$). Demikian pula di hipertensi ($p=0,555$) antara kelompok kasus dan pembanding.

Analisis keterkaitan Lp(a) terhadap kejadian SKA ditampilkan di Tabel 2. Hasil meneliti menunjukkan bahwa Lp(a) merupakan faktor bahaya SKA.

Penyakit diabetes melitus dan hipertensi adalah faktor bahaya penyakit jantung koroner. Diabetes memacu aterosklerosis melalui jalur inflamasi dan yang bukan. Pembentukan *Advance Glycation End-products* (AGE) menyebabkan modifikasi endotel yang menaikkan ekspresi dan hasil mediator inflamasi dan sitokin proinflamasi.⁴

Inflamasi juga merupakan mekanisme yang dapat menghubungkan antara hipertensi dan aterosklerosis jantung koroner. Angiotensin II, adalah vasokonstriktor tertentu, memacu hasil anion superoksida. Anion superoksida memerlukan nitrit oksida di endotel. Angiotensin II juga menaikkan ekspresi sitokin proinflamasi seperti: Il-6, MCP-1 dan VCAM-1, sehingga hipertensi merupakan kondisi proinflamasi yang membentuk mata rantai dengan penyakit jantung koroner.⁴

Penelitian ini juga menunjukkan bahwa tidak didapatkan perbedaan proporsi perokok aktif antara kelompok subjek dan pembanding ($p=0,11$). Merokok sigaret merupakan faktor bahaya utama penyakit jantung koroner yang dapat dimodifikasi. Pada penelitian oleh Bazzano *et al.*⁵ berdasarkan survei dari *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) dengan subjek para perokok, didapatkan ada hubungan yang kuat dan mandiri antara merokok sigaret dan mediator inflamasi yang berperan terhadap pertumbuan aterosklerosis.⁵

Pada penelitian ini didapatkan bahwa nilai leukosit kelompok subjek kasus lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok pembanding. Perbedaan ini terkait dengan keberadaan akibat infark miokard akut, dalam kondisi tersebut terjadi peningkatan faktor pengerahan leukosit dan inflamasi mempengaruhi kenaikan angka leukosit dalam darah.⁶

Hasil analisis satu ragam menunjukkan bahwa Lp(a) merupakan faktor bahaya SKA. Lipoprotein(a) merupakan salah satu penyebab penyakit kardioserebrovaskular terjadi yang berkaitan dengan penyumbatan arteri.⁷ Beberapa telitan baik secara klinis maupun laboratoris menunjukkan bahwa Lp(a) secara bersaing menghambat gabungan: plasminogen dan trombosit, makrofag, dan sel endotel, sehingga dapat mengganggu fibrinolisis dan mendukung trombotik terjadi.³ Lipoprotein(a) juga dapat menghambat *Tissue Plasminogen Activator* (t-PA), hal ini merupakan peluang protrombotik Lp(a) tertentu yang menghubungkan antara trombogenesis dan aterosklerosis. Kadar Lp(a) yang tinggi berhubungan dengan aterosklerosis di penyakit jantung koroner terjadi, restenosis dan stroke iskemik.⁸

Beberapa kemungkinan mekanisme dapat menerangkan hubungan antara Lp(a) dan penyakit terkait vaskular. Pertama diperkirakan Lp(a) memegang peranan pada pembentukan, kemajuan dan *rupture* sebagian dari plak aterosklerosis. Kedua, karena struktur yang sejalan antara apoprotein(a) dan plasminogen, maka Lp(a) dapat bergabung dan menghambat aktivitas terkait trombolitik seperti yang dimiliki jaringan plasminogen. Lp(a) juga mempunyai pengaruh trombotik melalui keikutsertaannya dalam fibrinolisis di dalam. Ketiga Lp(a) juga berhubungan dengan keberadaan gangguan fungsi endotel Keempat Lp(a) mengaktifkan monosit yang akan membentuk plak dan merangsang sel, sehingga mengakibatkan inflamasi terjadi.⁹

Penelitian ini sejalan dengan kajian sebelumnya yang menunjukkan bahwa Lp(a) sebagai faktor bahaya SKA, diantaranya yang ditemukan di telitan oleh Pia, *et al.*¹⁰ di Kopenhagen dengan rancangan kohor prospektif yang menunjukkan RR pada peningkatan Lp(a) terhadap kejadian miokard infark berturut-turut: 1,1 (CI: 0,6–1,9) berkadar 5–29 mg/dL, 1,7 (1,0–3,1) sebanyak 30–84 mg/dL, 2,6 (1,2–5,9) sebanyak 85–119 mg/dL dan 3,6 (1,7–7,7) berjumlah >120 mg/dL.¹⁰ Telitan lain yang menunjukkan hasil serupa dilakukan oleh Von Eckardstein *et al.*¹¹ dengan rancangan kohor prospektif terhadap pasien laki-laki di Jerman. Hasil meneliti tersebut menunjukkan bahwa RR kejadian PJK di laki-laki dg Lp(a) >0,2g/L :2,7 (CI 2,7–5,2).¹¹ Telitan lain dengan rancangan yang sama dilakukan oleh Bennet *et al.*¹² menunjukkan bahwa OR penyakit jantung koroner di subjek dengan Lp(a) tinggi tanpa memandang faktor bahaya yang lain adalah 1,6 (1,38–1,85).¹²

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian ini, maka dapat diketahui bahwa Lipoprotein(a) merupakan faktor bahaya SKA.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles, F, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Society of Cardiology (ESC) Guidelines. *Eur Heart J*, 2007; 28(13): 1–53.
2. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf, RM, Cheitlin Hochman J. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40(7): 1366–74.
3. Rifai N, Warnick GR. Lipids, lipoprotein, Apolipoprotein and Other Cardiovascular Risk Factors. In: Burtis C, Ashwood E, Bruns D, eds. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics* 4th Ed. St. Louis, Elsevier Saunders, 2006; 903–81.
4. Shishehbor MH, Bhatt DL. Inflammation and Atherosclerosis. *Curr Atheroscl Rep*, 2004; 6(2): 131–9.
5. Bazzano LA, He J, Muntner P, Vupputuri S, Whelton PK. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Intern Med*, 2003; 138: 891–7.
6. Burr ML, Holliday RM, Fehily AM, Whitehead PJ. Haematological prognostic indices after myocardial infarction: evidence from the diet and reinfarction trial (DART). *Eur Heart J*, 1992; 13(2): 166–70.
7. Dahlen GH, Guyton JR, Attar M. Association of level of Lipoprotein(a), plasma, lipids, and other lipoprotein with Coronary Artery Disease Documented by Angiography. *Circulation* 1986; 74: 758–65.
8. Kostner GM. The Role of Lipoprotein(a) and atherosclerosis. *Clin Lan Intern Medicine* 1992; 38: 5–9.
9. Bonita R. Epidemiology of Stroke. *Lancet*, 1992; 339 (8789): 339–42.
10. Pia R, Kamstrup, Marianne Benn, Anne Tybjaerg-Hansen, Børge G. Nordestgaard. 2008. Extreme Lipoprotein(a) Levels and Risk of Myocardial Infarction in the General Population The Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2008; 117: 176–184.
11. Von Eckardstein A, Schulte H, Cullen P, Assmann G. Lipoprotein(a) Further Increases the Risk of Coronary Events in Men With High Global Cardiovascular Risk. *JACC* 2001; 37(2): 435–39.
12. Bennet A, Di Angelantonio E, Erqo S, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Woodward M, Rumley, A. Lipoprotein(a) Levels and Risk of Future Coronary Heart Disease Large-Scale Prospective Data. *Arch Intern Med*, 2008; 168(8): 596–1098.