

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

Lipoproteinas (a) – naujas kardiovaskulinės rizikos žymuo (apžvalginis)

Lipoprotein (a) - New Marker of Cardiovascular Risk. Literature Review

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: **Augustė Kručaitė** VI kursas, 8 gr.

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas **Klinikinės medicinos instituto**
Širdies ir kraujagyslių ligų klinika

Darbo vadovas doc. Jolita Badarienė
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas prof. Sigita Glaveckaitė
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2024-05-09

Studento elektroninio pašto adresas: auguste.krucaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRAUKA.....	3
RAKTAŽODŽIAI.....	3
SUMMARY.....	3
KEYWORDS.....	4
SANTRUMPOS.....	4
ĮVADAS.....	5
DARBO AKTUALUMAS IR NAUJUMAS.....	5
DARBO TIKSLAS.....	6
LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA IR METODAI.....	6
LITERATŪROS APŽVALGA.....	7
REKOMENDACIJOS.....	18
IŠVADOS.....	18
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	18

SANTRAUKA

Įvadas: Kasmet visame pasaulyje dėl širdies ir kraujagyslių ligų miršta apie 18 milijonų žmonių. Didelė dalis žmonių turi padidėjusią lipoproteino (a) koncentraciją, kuri yra susijusi su didesne širdies ir kraujagyslių ligų rizika.

Tikslas: Apžvelgti Lp (a) savybes, struktūrą, genetiką ir aptarti jo reikšmę šiuolaikinėje kardiologijoje bei vertinant širdies ir kraujagyslių ligų riziką.

Darbo metodika: Atlikta literatūros šaltinių apžvalga. Literatūros paieška atlikta "PubMed" ir „Google scholar“ duomenų bazėse. Atrinkti straipsniai parašyti anglų kalba, 2014 – 2024 metais.

Rezultatai: Lipoproteinas (a) yra plazmos makromolekulinis kompleksas, sudarytas iš lipoproteino dalelės, prie kurios prijungti apolipoproteinas A ir apolipoproteinas B-100. Lipoproteino (a) funkcija yra susijusi su ateroskleroze, tromboze ir uždegimu - jis modifikuoja cholesterolio pernašą, lėtina fibrinolizę ir skatina nuosėdų ant kraujagyslių sienelių susidarymą. Lipoproteinas (a) padeda prognozuoti kardiovaskulinę riziką ir yra nepriklausomas aterosklerozinės širdies kraujagyslių ligos, insulto ir kalcifikuotos aortos vožtuvo stenozės rizikos veiksnys. Normali lipoproteino (a) koncentracija kraujo plazmoje yra mažesnė nei 75 nmol/l. Rekomenduojama bent kartą per gyvenimą kiekvienam suaugusiam žmogui išmatuoti lipoproteino (a) koncentraciją, kad būtų galima atrinkti asmenis su padidėjusia kardiovaskulinio įvykio rizika dėl labai didelės (>430 nmol/l) koncentracijos.

Išvados: Padidėjusi lipoproteino (a) koncentracija plazmoje didina riziką išsivystyti aortos vožtuvo stenozei, aterosklerozinei širdies kraujagyslių ligai, insultui, širdies nepakankamumui, periferinei arterijų ligai, prieširdžių virpėjimui. Už 90% lipoproteino (a) koncentracijos svyravimų yra atsakingi genai, todėl koregavus gyvenimo būdą, lipoproteino (a) koncentracijos nesumažinsime. Visgi gyvenimo būdo pokyčiai gali padėti sumažinti kardiovaskulinio įvykio riziką.

Raktažodžiai: Lipoproteinas (a), lipoproteinai, apolipoproteinai, mažo tankio lipoproteinai, kardiovaskulinė rizika, širdies ir kraujagyslių ligos.

SUMMARY

Background: Approximately 18 million people die each year due to cardiovascular disease, and a lot of people worldwide have elevated lipoprotein (a) levels, which are associated with an increased risk of cardiovascular disease.

Aim of the study: To review the general characteristics, structure and genetics of Lp (a) and to discuss its relevance in modern cardiology and cardiovascular risk measurement.

Material and methods: The literature search was performed in the PubMed and Google Scholar databases. Articles, written in English, between 2014 and 2024, were selected.

Results: Lipoprotein (a) is a plasma macromolecular complex consisting of a lipoprotein particle to which apolipoprotein A and apolipoprotein B-100 are attached. Lipoprotein (a) has been associated with atherosclerosis, thrombosis and inflammation, because it's responsible for cholesterol transport, slowing fibrinolysis and promoting the formation of deposits on the walls of blood vessels. Lipoprotein (a) helps predict cardiovascular risk and is an independent risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease, stroke and calcified aortic valve stenosis. Normal plasma concentrations of lipoprotein (a) are less than 75 nmol/l. It is recommended that lipoprotein (a) levels be measured at least once in every adult lifetime to select individuals with very high lipoprotein (a) levels (430 nmol/l) in order to identify those at increased risk of cardiovascular events.

Conclusions: Elevated plasma lipoprotein (a) concentrations increase the risk of aortic valve stenosis, atherosclerotic cardiovascular disease, stroke, heart failure, peripheral arterial disease and atrial fibrillation. Genes are responsible for 90% of the variation in lipoprotein (a) levels, so even with lifestyle adjustments, lipoprotein (a) levels and the risk of a cardiovascular event will not be reduced.

Keywords: lipoprotein (a), lipoproteins, apolipoproteins, low-density lipoproteins, cardiovascular risk, cardiovascular disease.

SANTRUMPOS

AoVS – aortos vožtuvo stenožė

Apo A – apolipoproteinas A

Apo B-100 – apolipoproteinas B-100

AŠKL – aterosklerozinė širdies kraujagyslių liga

CD – cukrinis diabetas

DTL – didelio tankio lipoproteinas

DTL-C – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis

EAD – Europos aterosklerozės draugija (*angl. EAS – European Atherosclerosis Society*)

KV – kardiovaskulinis, kardiovaskulinė

Lp (a) – lipoproteinas (a)

MI – miokardo infarkas

MTL – mažo tankio lipoproteinai

MTL-C – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis (angl. LDL-C)

PAL – periferinė arterijų liga

PCSK9 inhibitoriai - 9 tipo proproteino konvertazės subtilizino/keksino inhibitoriai

PLG – plazminogeno genas

PV – prieširdžių virpėjimas

ŠKL – širdies ir kraujagyslių ligos

VNP – vieno nukleotido polimorfizmas (angl. *single nucleotide polymorphism, SNP*)

IVADAS

Darbo aktualumas

Širdies ir kraujagyslių ligos (ŠKL) išlieka svarbia sveikatos problema visame pasaulyje, kadangi nepaisant didelės pažangos jų prevencijos ir gydymo srityje, dėl didelio mirtingumo ir neįgalumo didėja socialinė, sveikatos ir ekonominė našta [1,2]. ŠKL yra pagrindinė mirtingumo bei neįgalumo priežastis visame pasaulyje ir sudaro apie 40% visų mirties priežasčių – kasmet dėl jų miršta apie 18 milijonų žmonių [3,4]. Pagal mirtingumą nuo ŠKL 2020 m., Lietuva Europoje užima ketvirtą vietą (820,29 atvejų / 100 000 gyventojų) [5]. Remiantis 2021 m. Europos kardiologų draugijos gairėmis, pagal mirtingumą nuo ŠKL, Lietuva patenka į labai didelės rizikos šalių grupę [6]. Lietuvos Higienos instituto duomenimis, iš 2022 m. Lietuvoje mirusių 42 884 žmonių, 52,5% mirė nuo kardiovaskulinių (KV) ligų (žr. 1 lentelę). Tiek vyrams, tiek moterims KV sistemos ligos yra dažniausia mirties priežastis Lietuvoje [7].

Pagrindinė ŠKL yra aterosklerozinė širdies ir kraujagyslių liga (AŠKL), kurios klinikinės apraiškos yra stabili krūtinės angina, nestabili krūtinės angina, miokardo infarktas (MI) arba staigi širdinė mirtis [1]. Be bendrųjų ŠKL rizikos veiksnių (amžius, lytis, genai, dislipidemija, cukrinis diabetas (CD), arterinė hipertenzija, rūkymas, nutukimas), nustatyti ir kiti nauji žymenys, galintys rodyti didelę ŠKL riziką [8,9]. Spėjama, kad tarp 400 milijonų - 1 milijardo žmonių visame pasaulyje turi didelę KV įvykio riziką dėl padidėjusios (>105 nmol/l) lipoproteino (a) (Lp (a)) koncentracijos [10–12]. Lp (a) - plazmos makromolekulinis kompleksas, padedantis prognozuoti ŠKL riziką bei vienas svarbiausių genetinių veiksnių, lemiančių žmogaus gyvenimo trukmę ir sveikatą [13,14]. Žmogaus Lp (a) pirmą kartą rastas ir aprašytas 1963 m. norvegų gydytojo Kåre Bergo, kuris tyrinėdamas šeimas nustatė genetinę Lp (a) koncentracijos reguliaciją ir susiejo ją su ŠKL rizika [15,16]. Nors didesnis dėmesys Lp (a) kaip ŠKL rizikos veiksniui atsirado tik po dešimtmečio nuo jo atradimo, pastaruoju metu

daugėja publikacijų nagrinėjančių galimą jo poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai [17,18]. Šiuo metu žinoma, kad tik padidėjusi apolipoproteino B-100 (apo B-100) turinčių lipoproteinų - labai mažo tankio lipoproteinų (LMTL), MTL bei Lp (a) - koncentracija yra susijusi su padidėjusia ŠKL rizika [19].

1 lentelė. Mirusieji nuo širdies ir kraujagyslių ligų 2022 metais Lietuvoje [7].

Mirties priežastis	Mirusiųjų nuo kardiovaskulinių ligų skaičius (atv.)	Mirusiųjų nuo kardiovaskulinių ligų skaičius (%)
Išeminės širdies ligos	13416	59,62
Miokardo infarktas	1141	5,07
Kitos išeminės širdies ligos (be miokardo infarkto)	12275	54,55
Cerebrovaskulinės ligos	5433	24,14
Insultas	2656	11,80
Kitos cerebrovaskulinės ligos (be insulto)	2777	12,34
Hipertenzinės ligos	1914	8,51
Kitos širdies ligos	794	3,53
Aterosklerozė	136	0,6
Lėtinės reumatinės širdies ligos	41	0,18

Darbo tikslas

Apžvelgti Lp (a) savybes, struktūrą, genetiką ir aptarti jo reikšmę šiuolaikinėje kardiologijoje bei vertinant širdies ir kraujagyslių ligų riziką.

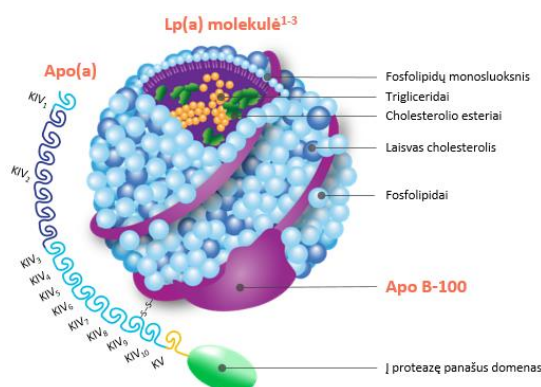
LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA IR METODAI

Literatūros atranka atlikta naudojantis „PubMed“ ir „Google Scholar“ duomenų bazėmis. Literatūros šaltinių paieškai naudoti žodžių junginiai: "*lipoprotein (a)*", "*lipoprotein (a) and cardiovascular risk*", "*lipoprotein (a) marker for cardiovascular risk*". Darbui atrinkti tik tie straipsniai, kurie parašyti anglų kalba ir prieinami internete. Straipsniai, parašyti anksčiau nei 2014 metais, buvo atmesti. Literatūros šaltinių laikotarpis parinktas iki 2024 metų.

LITERATŪROS APŽVALGA

Lipoproteino (a) struktūra

Lp (a) yra unikalus kepenyse sintetinamas sferinės formos lipidų ir baltymų kompleksas, sudarytas iš lipoproteino dalelės, savo baltymų ir lipidų sudėtimi panašios į MTL, prie kurios papildomai prijungti Apo A ir Apo B-100 [20,21]. Apo B-100 ir Apo A tarpusavyje yra kovalentiškai sujungti disulfidiniu tilteliu [22,23]. 30% Lp (a) sudaro baltyminiai komponentai, likusią dalį - cholesterolio esteriai, fosfolipidai, laisvasis cholesterolis, cholesterolis ir trigliceridai (žr. 1 paveikslėlį) [24,25]. Patį Lp (a) dengia paprastų fosfolipidų, laisvojo cholesterolio ir apolipoproteinų sluoksnis, su jo paviršiumi yra susiję daugiau kaip 35 baltymai [24,26]. Lp (a) branduolį sudaro trigliceridai ir esterifikuotas cholesterolis [15,26].



1 paveikslėlis. Lipoproteino (a) molekulės struktūra [27]

Vienas iš Lp (a) sudedamųjų dalių, Apo A, buvo atrastas tik 1987 m. [28,29]. Pagrindiniai Apo A elementai yra kilpinės struktūros, vadinamos kringlais dėl savo panašumų su danišku riestainiu [30,31]. Svarbiausios kringlų sudedamosios dalys yra kringle IV (KIV) pasikartojimų skaičius, kringle-V ir proteazės domenai [31,32]. KIV pasikartojimai sukuria mažiausiai 30 polimorfinių Apo A izoformų, kurios skiriasi dydžiu ir mase – Apo A dydis svyruoja nuo 200-400 iki 700- 900 kDa [4,12].

Lipoproteino (a) funkcija

Šiuo metu nėra iki galo aišku kokia yra Lp (a) fiziologinė funkcija, tačiau manoma, kad ji yra susijusi su ateroskleroze, tromboze ir uždegimu [28,33]. Lp (a) dalelės komponentai ir struktūrinis jo panašumas į plazminogeną leidžia daryti prielaidą, jog jis gali modifikuoti cholesterolio panašą ir lėtinti fibrinolizę [21,34]. Lp (a) kraujo krešėjimo procese yra plazminogeno, kuris tirpdo fibrino krešulius, priešininkas [35,36]. Jie tarpusavyje

konkuruoja dėl prisijungimo vietų endotelio ląstelėse, taip užblokuojamas plazmino susidarymas ir slopinama fibrinolizė [15,28]. Lp (a) ir plazminogenas turi panašias prisijungimo vietas ir fibrino molekulėje, Lp (a) susijungus su fibrinu automatiškai yra blokuojama plazminogeno aktyvacija ir sąveika su fibrinu [8,23]. Aterosklerozę Lp (a) skatina dviem mechanizmais - pirmuoju atveju prasiskverbia į arterijos intimą ir prisijungia prie ekstraląstelinio matrikso komponentų, skatindamas monocitų ir makrofagų infiltraciją, o po to - lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją [29,37]. Antrasis būdas - indukuoti uždegiminius citokinus [28,38]. Neseniai atlikti tyrimai nustatė, kad Lp (a) yra ir pagrindinis oksiduotų fosfolipidų, dar vadinamų aterosklerozės promotoriais, pernešėjas plazmoje [28,39].

Lp (a) gali atlikti svarbų vaidmenį žaizdų gijimo procese pernešdamas cholesterolį į sužalojimo vietą [1,24]. Cholesterolis yra būtinas ląstelių membranų formavimuisi ir atstatymui, kadangi jis yra įvairių molekulių, dalyvaujančių audinių regeneracijoje, statybinė medžiaga [1]. Svarbu pabrėžti, kad tikslūs Lp (a) dalyvavimo žaizdų gijime mechanizmai ir pasekmės nėra iki galo išaiškinti [1].

Lipoproteino (a) sintezė ir metabolizmo apžvalga

Lp (a) susidaro, kai Apo A, gaminamas kepenyse, yra sujungiamas su Apo B-100 [8,40]. Apo A sintezės greitis hepatocituose atvirkščiai proporcingas molekulės dydžiui – kuo mažesnė dalelė, tuo ji greičiau pagaminama [16,29]. Lp (a) koncentracijos skirtumus tarp žmonių lemia jo gamybos greitis hepatocitų ląstelių membranos paviršiuje [16,29]. Išlieka hipotezė, kad Lp (a) sintezė gali vykti ne tik kepenyse, bet ir tarpsinusinėje (Disse) erdvėje ar kraujo plazmoje [8,23,35]. Lp (a) koncentraciją cirkuliacijoje daugiausia lemia padidėjusi sintezė, o ne sumažėjęs katabolizmas ar klirensas [38,40]. Lp (a) klirensą reguliuojantys veiksniai iš esmės yra nežinomi, tačiau atlikti tyrimai nustatė, jog inkstai reikšmingai dalyvauja Lp (a) metabolizme [17,37]. Rastas atvirkštinis ryšis tarp Lp (a) koncentracijos ir inkstų funkcijos – sergant inkstų ligomis sutrinka Lp (a) šalinimas ir didėja jo koncentracija [11,38]. Lėtine inkstų liga sergančių pacientų Lp (a) katabolizmas yra sumažėjęs, todėl koncentracija padidėja, o nefroziniu sindromu sergančių pacientų Lp (a) sintezė yra padidėjusi, todėl padidėja ir koncentracija [11,38]. Nustatyta, kad Lp (a) koncentracija po inkstų transplantacijos sumažėja [23,38].

Genetiniai veiksniai, lemiantys lipoproteino (a) koncentraciją

90% už Lp (a) koncentraciją yra atsakingi genai, svarbiausias iš jų - LPA genas, gaminamas kepenyse [28,41]. LPA genas, koduojantis Lp (a) dalelės Apo A komponentą, yra

6-osios chromosomos ilgajame petyje 6q2.6-2.7, jis vystosi replikuojantis bei modifikuojant plazminogeno geną (PLG) [12,35]. LPA genas pasižymi iki 70 % homologiškumu su PLG [8,35]. PLG sudėtyje taip pat yra penki tipai K domenų (KI-KV) ir proteazės domenas [8,23]. KIV dėl mutacijų išsiplėtė ir išsiskyrė į 10 skirtingų tipų [8,35]. Vienas iš tų tipų, KIV-2 domenas, gali turėti nuo vienos iki >40 kopijų viename alelyje, kurios lemia Apo A izoformos dydį [8,41]. Rasta atvirkštinė koreliacija tarp Apo A izoformos dydžio, KIV-2 pakartojimų skaičiaus ir Lp (a) koncentracijos [3,42]. Didelės Apo A izoformos (>22 KIV pasikartojimų) yra mažiau aterogeniškos ir lemia mažesnes Lp (a) koncentracijas [28,33]. Genomo asociacijos tyrimai parodė, kad maždaug 50-2000 vieno nukleotido polimorfizmų (VNP) LPA gene yra nepriklausomai susiję su Lp (a) koncentracija, o du iš jų didina ŠKL riziką [3,8]. VNP yra pavienės nukleotidų mutacijos tam tikroje tam tikro geno vietoje, lemiančios skirtingus to geno požymius [3]. Du LPA geno VNP, kurie labai stipriai ir nepriklausomai susiję su padidėjusiu Lp (a) kiekiu ir didesne ŠKL rizika, yra rs3798220 ir rs10455872 [35,43]. Asmenys, kuriems rastas vienas iš šių dviejų VNP, turėjo 47 % didesnę KV įvykio riziką, lyginant su tais, kurie šiu alelių neturėjo [17]. Asmenų, kurie turėjo šiuos abu VNP, KV rizika buvo 89% didesnė [18].

Negenetiniai veiksniai, darantys įtaką lipoproteino (a) koncentracijos svyravimams

Nustatyta, kad moterų Lp (a) koncentracija vidutiniškai yra didesnė nei vyrų [22,23,38]. Vyrams Lp (a) koncentracija gali šiek tiek padidėti senstant, tačiau dažniausiai ji išlieka vienoda visą gyvenimą [22,23]. Tuo tarpu moterims Lp (a) koncentracija padidėja nėštumo metu (po gimdymo grįžta į normalų lygį) ir menopauzėje [1,26] Kalbant apie lytinius hormonus, vieno tyrimo metu taikant pakaitinę estrogenų terapiją, stebėtas Lp (a) koncentracijos sumažėjimas [8,38]. Panašus tyrimas su egzogeninio testosterono vartojimu taip pat reikšmingai sumažino Lp (a) koncentraciją [38].

Tuo tarpu skydliaukės hormonų pokyčiai Lp (a) koncentraciją veikia atvirkščiai - ji sumažėja sergant hipertiroidizmu ir padidėja sergant hipotiroidizmu [34,38]. Skirtingai nei egzogeniniai estrogenai ar testosteronas, augimo hormono pakaitinė terapija Lp (a) koncentraciją didina [23,38].

Kaip ir minėta anksčiau, 90% Lp (a) koncentracijos lemia genetika, tačiau pastaraisiais metais pradėta domėtis ar įtakos gali turėti gyvenimo būdas [10,14]. Nustatyta, kad nedaug įtakos koncentracijos svyravimui gali turėti mityba ir fizinis aktyvumas (žr. 2 lentelę) [17,23]. Lp (a) koncentraciją plazmoje galėtų šiek tiek sumažinti didesnis augalinės kilmės sočiųjų riebalų rūgščių įtraukimas į mitybos racioną, graikinių riešutų ar linų sėmenų

vartojimas, o oleino rūgšties ar transriebalų turinčio maisto reikėtų vengti [23,38]. Reguliari fizinė veikla Lp (a) koncentracijai poveikio neturi [23,38]. Reikia pabrėžti, kad sveika mityba, fizinis aktyvumas, nerūkymas, gera cholesterolio bei svorio kontrolė ir normalus kraujospūdis (<140/90 mmHg), daro didelę įtaką kitų lipidų ir lipoproteinų koncentracijai, todėl siekiant sumažinti ŠKL riziką yra naudinga laikytis sveiko gyvenimo būdo [13,44]. *EPIC-Norfolk* (angl. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition - Norfolk*) tyrime buvo lyginama tiriamųjų širdies ir kraujagyslių sveikata. Visi tyrimo dalyviai turėjo padidėjusią Lp (a) koncentraciją. Nustatyta, kad pacientų, kurių širdies ir kraujagyslių būklė buvo geriausia, arterinės hipertenzijos rizika buvo gerokai mažesnė lyginant su prasčiausios sveikatos būklės dalyviais. Tai rodo, kaip svarbu palaikyti sveiką gyvenimo būdą pacientams, kuriems padidėjęs Lp (a) [45].

Nustatyta, kad tarp skirtingų etninių grupių yra ir Lp (a) koncentracijos skirtumų – afroamerikiečių populiacijoje Lp (a) koncentracija yra didesnė lyginant su baltaodžiais [11,12,36].

2 lentelė. Negenetiniai veiksniai, darantys įtaką lipoproteino (a) koncentracijai [11]

Veiksny	Lp (a) koncentracijos pokyčiai lyginant su kontroline grupe
Gyvenimo būdo pokyčiai	
Su maistu gaunamų sočiųjų riebalų pakeitimas angliavandeniais arba nesočiaisiais riebalais	Padidėja 10-15%
Mažai angliavandenių turinti dieta su daug sočiųjų riebalų	Sumažėja 15%
Badavimas	Nėra pokyčių
Fizinis aktyvumas	Minimalūs pokyčiai
Hormonai ir susiję veiksniai	
Hipertiroidizmas	Sumažėja, bet gali 20-25% padidėti, jei skirtas gydymas tirostatikais ar radioaktyviu jodu
Hipotiroidizmas	Padidėja, bet gali 5-20% sumažėti skiriant gydymą
Gydymas augimo hormonais	Padidėja 2 kartus
Endogeniniai lytiniai hormonai	Nėra/minimalūs pokyčiai
Nėštumas	Padidėja 2 kartus

Menopauzė	Nėra/minimalūs pokyčiai
Postmenopauzinė pakaitinė hormonų terapija	Sumažėja 25%
Lėtinė inkstų liga	
Nefrozinis sindromas	Padidėja 3-5 kartus
Pacientai, kuriems atliekama peritoninė dializė	Padidėja 2 kartus
Hemodializė	Padidėja žmonėms, turintiems dideles ApoA izoformas

Santrumpos: Lp (a) – lipoproteinas (a), Apo A – apolipoproteinas (a)

Lipoproteino (a) koncentracijos matavimo rekomendacijos

Pacientai, turintys didelę Lp (a) koncentraciją, kartu turi ir didelę KV įvykio riziką, todėl 2019 m. *HEART UK* konsensuse rekomenduojama bent kartą per gyvenimą kiekvienam suaugusiam žmogui išmatuoti Lp (a) koncentraciją [29]. Taip yra siekiama atrinkti didelės rizikos grupėje esančius asmenis, kurių Lp (a) koncentracija yra >430 nmol/l [29]. Visai populiacijai vieną kartą per gyvenimą pamatuoti Lp (a) koncentraciją rekomenduoja ir 2019 m. Europos kardiologų ir Europos aterosklerozės draugijų dislipidemijų gairės [46]. 2021 m. Kanados širdies ir kraujagyslių draugijos dislipidemijos valdymo gairėse, skirtose suaugusiųjų širdies ir kraujagyslių ligų prevencijai, rekomenduojama kartą per gyvenimą matuoti Lp (a) kiekį, atliekant pirminę lipidų patikrą [47]. Visus pirminės prevencijos pacientus, kurių Lp (a) ≥ 100 nmol/l, rekomenduojama konsultuoti dėl gyvenimo būdo keitimo ir kitų AŠKL rizikos veiksnių valdymo [47].

Lietuvoje, remiantis Sveikatos apsaugos ministerijos įsakymu Nr. V-913 „Dėl širdies ir kraujagyslių ligų prevencijos ir ankstyvosios diagnostikos programos patvirtinimo“, pirmą kartą atliekant ŠKL prevencijos programą pacientams, sergantiems CD, metaboliniu sindromu arba esant mažai MTL-C koncentracijai, reikia išmatuoti Apo B ir Lp (a) koncentracijas kraujo plazmoje [48].

Veiksniai, turintys įtakos lipoproteino (a) koncentracijos matavimo tikslumui

Matuoti Lp(a) koncentraciją yra sudėtinga dėl molekulinės struktūros bei nestandartizuotų analizatorių [36,37]. Šiuo metu Pasaulio sveikatos organizacija ir Tarptautinė klinikinės chemijos ir laboratorinės medicinos federacija Lp (a) koncentracijos serume matavimui siūlo naudoti tik Denka Seiken reagentus su kalibratoriais, kurie užtikrintų izoformas dydžio įtakos rezultatams sumažinimą iki minimumo [33]. Tyrimams reikia naudoti

šviežiai paimtus mėginius, o klinikinėje praktikoje auksinis Lp (a) koncentracijos matavimo standartas yra imunofermentinis tyrimas (ELISA), kurio matavimai grindžiami antikūno ir antigeno reakcija, o matavimai išreiškiami moliniais vienetais – nmol/l [33].

Lipoproteino (a) koncentracijos matavimo standartizavimas

Lp (a) koncentracija gali būti nustatoma kaip dalelių skaičius (t. y. nmol/l) arba kaip bendra masės koncentracija (pvz., mg/dL) [1,49]. Dabartinė literatūra rekomenduoja Lp (a) koncentraciją išreikšti moliniais vienetais (nmol/l), išskyrus tuos atvejus, kai analizatoriuje nustatyti kiti vienetai, kadangi matavimas konvertavimas iš mg/dL į nmol/l gali būti netikslus [17,50]. Lyginant gautus rezultatus svarbu atkreipti dėmesį į matavimo vienetus [1,10].

2019 m. *HEART UK* konsensusas rekomenduoja ateityje daugiau dėmesio skirti nuo izoformų nepriklausomų antikūnų išradimui ir pritaikymui komerciniu mastu, kadangi taip būtų palengvinami tyrimai ir gaunami tikslesni rezultatai [29].

Rizikos grupės pagal lipoproteino(a) koncentraciją

2019 m. *HEART UK* konsensusas taip pat siūlo pacientus skirstyti į ŠKL rizikos grupes pagal jiems išmatuotą Lp (a) koncentraciją (žr. 3 lentelę). Šios ribinės vertės apskaičiuotos pagal bendrosios populiacijos Lp (a) procentilius, išmatuotus nmol/l ir mg/dl. Duomenų rinkinys gautas ištyrus 13 900 Danijos gyventojų, konsensusas rekomenduoja atlikti tyrimus ir su kitomis etninėmis grupėmis, siekiant nustatyti tikslesnes ribines vertes [29].

3 lentelė. Kardiovaskulinių ligų rizika pagal lipoproteino (a) reikšmes [29].

Rizika	Lp (a) koncentracija (nmol/l)	Lp (a) koncentracijos atitikmuo (mg/dL)
Maža	32–90	18-40
Vidutinė	90–200	40-90
Didelė	200–400	90-180
Labai didelė	>400	>180

Santrumpos: Lp (a) – lipoproteinas (a)

Vilniaus Universiteto ligoninės Santaros klinikose nuo 2023-01-01 iki 2023-12-31 buvo tiriama pacientų, tiriamų pagal prevencinę ŠKL programą, Lp (a) koncentracija. Tyrime naudoti 2038 pacientų rezultatai. Pagal gautus Lp (a) reikšmes pacientai suskirstyti į 2019 m.

HEART UK konsensuso pasiūlytas keturias grupes pagal KV įvykio riziką – mažos, vidutinės, didelės ir labai didelės. Naudoti nuasmeninti pacientų duomenys, reikšmės pateikiamos skaičiais ir procentinėmis reikšmėmis (žr. 4 lentelę). Pagal gautus skaičius, matoma, kad didžioji dalis Santaros klinikose tirtų pacientų priklauso mažai rizikos grupei (80,1%), mažiausia dalis – tik 11 pacientų – turi labai didelę KV įvykio riziką. 1309 pacientai (64,2%) turėjo mažesnę nei 32 nmol/l Lp (a) koncentraciją, todėl į lentelę įtraukti nebuvo. Šiems pacientams KV įvykio tikimybė yra labai maža. Santaros klinikų laboratorijose laikoma, kad normali Lp (a) koncentracija yra iki 75 nmol/l, tokių pacientų šiame tyrime buvo 71,2% (1451 pacientai).

4 lentelė. Vilniaus Universiteto ligoninės Santaros klinikose tirtų pacientų pasiskirstymas rizikos grupėse pagal lipoproteino (a) koncentraciją.

Rizikos grupė	Lp (a) koncentracija (nmol/l)	Pacientų skaičius	Pacientų skaičius (proc.)
Maža	32-90	323	15,9%
Vidutinė	90-200	254	12,5%
Didelė	200-400	141	6,9%
Labai didelė	>400	11	0,5%

Santrumpos: Lp (a) – lipoproteinas (a), proc. - procentai

Kam reikia pakartotinai matuoti lipoproteino (a) koncentraciją?

2022 m. Europos aterosklerozės draugijos (EAD) konsensusas siūlo daugiau nei vieną kartą per gyvenimą Lp (a) koncentraciją tirti:

- sergantiems šeimine hipercholesterolemija,
- žmonėms, kurių šeiminėje ar asmeninėje anamnezėje yra buvęs KV įvykis,
- asmenims, kurių šeimos nariams nustatoma didelė Lp (a) koncentracija (> 200 nmol/l),
- žmonėms, kuriems padidėjusi rizika ($\geq 10\%$) per 10 metų įvykti KV įvykiui [11].

Pagal 2022 m. EAD konsensusą, asmenų, kurių Lp (a) koncentracija yra labai didelė (>430 nmol/l) rizika prilygsta tiems, kurie serga šeimine heterozigotine hipercholesterolemija [11].

Padidėjusios lipoproteino (a) koncentracijos, kaip rizikos veiksnio, klinikinė reikšmė

Epidemiologiniai ir genetiniai duomenys patvirtino, kad Lp (a) yra nepriklausomas KV įvykių – AŠKL, insulto, kalcifikuotos AoVS - rizikos veiksnys tiek vyrams, tiek moterims [51,52]. Priimta, kad normali Lp (a) koncentracija kraujo plazmoje yra mažesnė nei 75 nmol/l [26,53]. 2022 m. EAD konsensuse rekomenduojama taikyti „pilkąsias zonas“ – platesnes normalios Lp (a) ribas. Jei nustatyta Lp (a) koncentracija tarp 75-125 nmol/l, ją klinikinėje praktikoje siūloma laikyti normalia [11].

Esant didesnei nei 75 nmol/l Lp (a) koncentracijai ir kitiems rizikos veiksniams, AŠKL įvykio rizika didėja vidutiniškai 2 kartus (žr. 5 lentelę) [31]. Lp (a) koncentracijos padidėjimas >105 nmol/l didina AŠKL riziką, net jei nėra kitų rizikos veiksnių [15,31,33]. Lp (a) taip pat gali padėti prognozuoti KV įvykio riziką simptomų dar neturintiems pacientams [15,31,33].

Tuo tarpu mažesnė nei 75 nmol/l Lp (a) koncentracija yra paradoksaliai susijusi su 20% padidėjusia rizika susirgti 2 tipo CD [28,43,55]. Visgi, rizika didėja tik esant labai mažoms koncentracijoms [28,55]. Tuo tarpu Lp(a) kiekio sumažėjimas <105 nmol/l yra siejamas su mažesne kalcifikuotos AoVS (-37 %), periferine arterijų liga (PAL) (-31 %), širdies nepakankamumo (-17 %), MI (-29%), insulto (-13 %) ir lėtinės inkstų ligos (-9 %) tikimybe [13].

5 lentelė. Kardiovaskulinės rizikos padidėjimas esant didesnei nei 75 nmol/l lipoproteino (a) koncentracijai [15,31]

Aterosklerozinė širdies ir kraujagyslių liga arba klinikinė baigtis	Rizikos padidėjimas
Aortos vožtuvo stenozė	3 kartus
Miokardo infarktas	2-4 kartus
Insultas	2-4 kartus
Širdies nepakankamumas	1,5-2 karto
Miego arterijos stenozė	1,7 karto
Šlaunies arterijos stenozė	1,6 karto
Mirtingumo nuo ŠKL	1,5 karto
Bendras mirtingumas	1,2 karto

Didelė Lp (a) koncentracija taip pat yra susijusi ir su PAL [13,14,44]. Lp (a) koncentracijos padidėjimas 50 nmol/l yra siejamas su 3% padidėjusia PV rizika [54].

Kalcifikuota aortos vožtuvo stenozė

AoVS yra labiausiai paplitusi vožtuvų liga Vakarų pasaulyje [56]. AoVS paplitimas eksponentiškai didėja su amžiumi - ja serga 8 % vyresnių nei 80 metų suaugusiųjų [56]. Nustatyta Lp (a) sąsaja su AoVS, kuri gali būti genetiškai nulemta arba atsirasti dėl lipidų koncentracijų sutrikimo ir Lp(a) padidėjimo [30,56]. Lp (a) koncentracija kraujyje didesnė nei 105 nmol/l ir atitinkamas genotipas 2-3 kartus didina riziką tiek AoVS išsivystymui, tiek lengvos, vidutinio sunkumo ar pažengusios ligos progresavimui [15,28]. AoVS laipsnis didėja didėjant Lp (a) koncentracijai [15,28]. Nustatyta, kad pacientams, kurių Lp (a) kiekis buvo >200 nmol/l, degeneracinės AoVS rizika buvo 2,9 karto didesnė nei tiems, kurių Lp (a) koncentracija buvo normos ribose [35].

Miokardo infarktas

Paré ir kiti 2019 m. atliko tyrimą tirdami Lp (a) koncentracijų ryšį su MI rizika skirtingose etninėse grupėse. Tyrime nustatyta, kad didesnė Lp (a) koncentracija yra susijusi su padidėjusia MI rizika, tačiau izoformos dydis tam įtakos nedarė. Tyrimui atrinkti 6086 žmonės, kuriems pirmą kartą diagnozuotas MI, ir 6857 kontroliniai asmenys iš *INTERHEART* duomenų bazės. Tiriamieji buvo suskirstyti pagal etninę kilmę - tyrime dalyvavo 7493 azijiečiai, 1856 europiečiai, 1469 Lotynų amerikiečiai, 1352 arabai ir 775 afrikiečiai. Afrikiečių Lp (a) koncentracija buvo didžiausia, o izoformos dydis – mažiausias, tuo tarpu Azijos gyventojams rasti atvirkštiniai rezultatai – koncentracija mažiausia, o izoformos dydis - didžiausias. Lp (a) koncentracija matuota naudojant "*Denka Seiken*" imunofermentinį testą, į kurį įtrauktas 5 taškų kalibratorius, sumažinantis Apo A izoformos dydžio poveikį atitinkamiems matavimams [57].

Lipoproteino (a) koncentraciją mažinančios terapijos

Didžiausias iššūkis naudojant Lp (a) kaip naują kardiovaskulinės rizikos žymenį, yra veiksmingų gydymo būdų Lp (a) kiekiui mažinti trūkumas. Per pastaruosius penkerius metus atsirado keletas naujų lipidų kiekį mažinančių vaistų, galinčių sumažinti ir Lp (a) koncentraciją, tačiau iš jų tik du monokloninių antikūnų 9 tipo proteino konvertazės subtilizino/keksino (PCSK9) inhibitoriai – evolokumabas ir alirokumabas - buvo licencijuoti bendram naudojimui [29]. 2019 m. *HEART UK* konsensusas rekomenduoja pacientų, kurių Lp (a) koncentracija yra padidėjusi, gydymą pradėti nuo bendros aterosklerozės rizikos mažinimo ir hiperlipidemijos kontrolės - pageidautina, kad MTL-C koncentracija būtų < 2,5

mmol/l [29]. Dėl bendro ŠKL rizikos mažinimo rekomenduojama palaikyti sveiką gyvenimo būdą – tinkamai maitintis, reguliariai mankštintis ir nerūkyti [10,20].

Šiuo metu atliekama daug skirtingų klinikinių tyrimų siekiant rasti tinkamus vaistus Lp (a) koncentracijos mažinimui [10,58].

PCSK9 inhibitoriai yra antikūnų pagrindu sukurta terapija, reikšmingai sumažinanti MTL-C kiekį ir galinti sumažinti Lp (a) koncentraciją apie 25-30 % [19,53]. Kol kas PCSK9 inhibitoriai yra patvirtinti tik dislipidemijai ir pirminei hipercholesterolemijai gydyti, bet ne Lp (a) koncentracijos padidėjimo gydymui [49,53]. Jie veiksmingiau nei maksimaliai toleruojamas gydymas statiniais mažina Lp (a) kiekį, nors nėra aišku, kodėl, nes tiek PCSK9, tiek statinai veikia per MTL receptorių kelią [26,28]. Lp (a) koncentraciją mažinantis alirokumabas prisideda prie KV įvykių rizikos mažinimo mažindamas MTL-C kartu su Lp (a) [26,28]. Vartojant evolokumabo 140 mg kas 2 savaites, Lp (a) koncentracija sumažėjo 29,5 %, o 420 mg kas 4 savaites - 24,5 % [26,28].

Pastaruosiu metu daug dėmesio skiriama antisensiniam oligonukleotidams [15,16]. Šie vaistai yra nukreipti į kepenų ląsteles, kur lėtina Apo A gamybą ir Apo A susijungimą su Apo B-100, ko pasekoje Lp(a) dalelių koncentracija sumažinama daugiau kaip 90% nedarant įtakos kitų lipoproteinų kiekiui [15,16]. Šis gydymo būdas pasižymi geru toleravimu, todėl tikimasi, kad dabar vykstantys 3 fazės tyrimai duos norimų rezultatų ir šie vaistai bus patvirtinti kaip gydymo būdas, esant padidėjusiai Lp (a) koncentracijai [15,16].

Lipoproteinų aferezė kol kas yra vienintelė veiksminga gydymo priemonė, mažinanti tiek Lp (a) ir MTL-C kiekį kraujo plazmoje, tiek KV įvykių riziką [4,26]. Šiuo ekstrakorporiniu metodu selektyviai pašalinami lipoproteinai, turintys Apo B-100, tame tarpe ir Lp (a) [35]. Lipidų aferezė atliekama kas dvi savaitės ir po jos stebimas Lp (a) koncentracijos sumažėjimas apie 70% [4,26]. *HEART UK* rekomenduoja apsvarstyti lipoproteinų aferezės atlikimą pacientams, kuriems progresuoja AŠKL nepaisant maksimalaus toleruojamo lipidų kiekį mažinančio gydymo, jei Lp (a) yra didesnis nei 150 nmol/l [29]. Lipoproteinų aferezė kol kas taikoma tik Vokietijoje, kadangi jos naudojimą riboja didelė kaina ir ilga procedūros trukmė [4,26]. Iki šiol atliktuose klinikiniuose lipoproteinų aferezės tyrimuose nebuvo kontrolinės grupės, todėl sunku įvertinti tikslią šios procedūros naudą [29].

Niacinas anksčiau buvo naudojamas dislipidemijai gydyti [8,23]. Pastebėta, kad vartojant dideles jo dozes (1-4 g per parą) Lp (a) koncentracijai būdingas 25-38%

sumažėjimas, kadangi yra slopinama Apo A geno raišką hepatocituose [21,35]. Tačiau dėl blogo toleravimo ir didelės sunkių nepageidaujamų reiškinių rizikos, Europos vaistų agentūra niacino naudojimą nutraukė [29]. Jo naudoti nerekomenduoja ir *HEART UK* konsensusas [29].

Statinai didina Lp (a) koncentraciją, tačiau tikslūs mechanizmus reikia iširti išsamiau [59]. Naujaisi *JUPITER* (angl. *Justification for the Use of Statins in Prevention*) tyrimo duomenys parodė, kad rozuvastatino veiksmingumas mažinant ŠKL riziką mažai skyrėsi tarp didelę ir mažą Lp (a) koncentraciją turinčių pacientų [60]. Visgi 2022 m. EAD konsensuso pareiškime rekomenduojama tęsti gydymą statiniais, kadangi jų kardioprotekcinis poveikis nusveria bet kokią riziką, susijusią su padidėjusia Lp (a) koncentracija plazmoje [11].

Ateityje daugiau dėmesio reikia skirti galimybėms skirti antitrombocitinį gydymą pirminės prevencijos metu. Reikia atlikti tolesnius perspektyvinius tyrimus, kuriuose būtų tiriamas aspirino poveikis pacientams su padidėjusia Lp (a) koncentracija, kadangi šiuo metu *HEART UK* konsensusas nerekomenduoja naudoti aspirino dėl įrodymų trūkumo [29].

6 lentelė. Terapinių strategijų lipoproteino (a) koncentracijai mažinti santrauka [29]

Vaistas/ procedūra	Lp (a) koncentracijos sumažėjimas	Ar šiuo metu naudojama klinikinėje praktikoje?	ŠKL tikimybė
Niacinas	20-30%	Ne, atšauktas Europos vaistų agentūros	Jokios įtakos
Aspirinas	20% po 6 mėn.	Taip	2 kartus sumažėja žmonėms, turintiems VNP rs3798220
Lipoproteinų aferezė	Apie 50% iškart	Taip	85% sumažėja per metus pasitaikančių didelių nepageidaujamų ŠKL įvykių
Lp(a) aferezė	75% iškart	Ne	Sulėtinamas aterosklerozės progresavimas miego ir vainikinėse arterijose.

PSCK9 inhibitoriai	20-30%	Ne	Sumažėja mirtingumas nuo ŠKL
Anacetrapibas	Apie 35%	Ne, tyrimai nutraukti	Sumažėjęs didelių nepageidaujamų ŠKL įvykių skaičius
Antisensinė terapija	Iki 99%	Ne	Jokios
Eprotiromas	43%	Ne, tyrimai nutraukti	Jokios
Pakaitinė hormonų terapija (estrogenas ir progersteronas)	15-20%	Ne	Jokios

Santrumpos: Lp (a) – lipoproteinas (a), ŠKL – širdies ir kraujagyslių ligos, VNP – vieno nukleotido polimorfizmas

REKOMENDACIJOS

Remiantis pateikta literatūra, siekiant atrinkti didelės kardiovaskulinio įvykio rizikos grupėje esančius žmones, naudinga bent kartą per gyvenimą visiems žmonėms iširti Lp (a) koncentraciją. Į rutininius tyrimus Lp (a) įtraukti nereiktų (išskyrus anksčiau pateiktas rizikos grupes pagal 2022 m. EAD konsensuą), kadangi vis dar trūksta aiškių ir vieningų rekomendacijų dėl matavimo vienetų suderinimo bei aiškių rizikos apibrėžimų pagal koncentraciją. Kol Lietuvoje nėra oficialiai patvirtintų vaistų ar priemonių, mažinančių šio žymens koncentraciją kraujo plazmoje, būtina daugiausiai dėmesio skirti kitiems kardiovaskulinės rizikos veiksniams. Reikia visiems pacientams rekomenduoti sveiką gyvenimo būdą, reguliarių fizinį krūvį bei išsityrimą pagal prevencinę širdies ir kraujagyslių ligų programą. Lietuvoje lankytis pas kardiologą ir atlikti prevencinės programos ištyrimą rekomenduojama pagal šeimos gydytojo nustatytą rizikos grupę ir jai priskirtą dažnį. Esant mažai ar vidutinei kardiovaskulinio įvykio rizikai – kas 4 metus, didelei – kas 2 metus ir labai didelei – kas metus. Taip pat remiantis *HEART UK* konsensu, ateityje reikėtų nustatyti skirtingus Lp (a) koncentracijos intervalus skirtingoms etninėms grupėms dėl koncentracijų skirtumų.

IŠVADOS

1. Padidėjusi lipoproteino (a) koncentracija didina riziką išsivystyti aortos vožtuvo stenozei, aterosklerozine širdies kraujagyslių ligai, insultui, širdies nepakankamumui, periferinei arterijų ligai, prieširdžių virpėjimui.
2. Lipoproteinas (a) atlieka svarbų vaidmenį skatinant aterosklerozę ir lėtinant fibrinolizę – kraujo krešėjimo procese jis yra plazminogeno, kuris tirpdo fibrino krešulius, priešininkas.
3. Už 90% lipoproteino (a) koncentracijos svyravimų yra atsakingi genai, todėl gyvenimo būdo pakeitimai reikšmingos įtakos lipoproteino (a) koncentracijos mažinime nepadarys.
4. Bent kartą per gyvenimą visiems pacientams reikia ištirti lipoproteino (a) koncentraciją.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

Literatūros sąrašas sudaromas remiantis *Vankuverio* sistema. Literatūros šaltiniai dėstomi pagal citavimo eiliškumą tekste.

1. Vinci P, Di Girolamo FG, Panizon E, Tosoni LM, Cerrato C, Pellicori F, ir kt. Lipoprotein(a) as a Risk Factor for Cardiovascular Diseases: Pathophysiology and Treatment Perspectives. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 m. rugsėjo 6 d.;20(18):6721.
2. Wang S, Zha L, Chen J, Du D, Liu D, Zhong M, ir kt. The relationship between lipoprotein(a) and risk of cardiovascular disease: a Mendelian randomization analysis. *Eur J Med Res*. 2022 m. spalio 27 d.;27:211.
3. Jang AY, Han SH, Sohn IS, Oh PC, Koh KK. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Diseases — Revisited —. *Circ J*. 2020 m. gegužės 25 d.;84(6):867–74.
4. Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, Duell PB, Heffron SP, Kamstrup PR, ir kt. Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022 m. sausio;42(1):e48–60.
5. Conor Stewart. CVD mortality rate in Europe 2020 [Prieiga per internetą]. Statista. Adresas: <https://www.statista.com/statistics/1420796/cvd-mortality-rate-in-europe/>
6. Frank L.J. Visseren ir kt. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice | *European Heart Journal* | Oxford Academic. Adresas: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/34/3227/6358713?login=false>
7. Higienos institutas. Mirties priežastys Causes of death.

8. Ferretti G, Bacchetti T, Johnston TP, Banach M, Pirro M, Sahebkar A. Lipoprotein(a): A missing culprit in the management of athero-thrombosis? *Journal of Cellular Physiology*. 2018 m.;233(4):2966–81.
9. Alessandro Maloberti ir kt. Lipoprotein(a): Cardiovascular Disease, Aortic Stenosis and New Therapeutic Option - PMC. Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9820656/>
10. Svilaas T, Klemsdal TO, Bogsrud MP, Græsdal A, Vesterbekkmo EK, Asprusten EA, ir kt. High levels of lipoprotein(a) – assessment and treatment. *Tidsskrift for Den norske legeförening*. 2023 m. sausio 12 d.; Adresas: <https://tidsskriftet.no/en/2023/01/clinical-review/high-levels-lipoproteina-assessment-and-treatment>
11. Florian Kronenberg ir kt. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement - PMC. Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9639807/>
12. Enas A. Enas ir kt. Lipoprotein(a): An independent, genetic, and causal factor for cardiovascular disease and acute myocardial infarction - PMC. Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6620428/>
13. Arsenault BJ, Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and cardiovascular and valvular diseases: A genetic epidemiological perspective. *Atherosclerosis*. 2022 m. gegužės 1 d.;349:7–16.
14. Shah NP, Pajidipati NJ, McGarrah RW, Navar AM, Vemulapalli S, Blazing MA, ir kt. Lipoprotein (a): An Update on a Marker of Residual Risk and Associated Clinical Manifestations. *The American journal of cardiology*. 2020 m. liepos 7 d.;126:94.
15. Mellwig KP, Vogt A. Lipoprotein(a). *Clin Res Cardiol Suppl*. 2019 m. balandžio 1 d.;14(1):1–4.
16. Cegla J, France M, Marcovina SM, Neely RDG. Lp(a): When and how to measure it. *Ann Clin Biochem*. 2021 m. sausio;58(1):16–21.
17. Kozarova M, Lackova A, Kozelova Z, Tomco L. Lipoprotein (a): A Novel Cardiovascular Risk Factor. *Balkan Med J*. 2023 m. liepos 12 d.;40(4):234–5.
18. Kronenberg F. Lipoprotein(a): from Causality to Treatment. *Curr Atheroscler Rep*. 2024 m.;26(3):75–82.
19. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017 m. vasario 14 d.;69(6):692–711.
20. Cesaro A, Schiavo A, Moscarella E, Coletta S, Conte M, Gragnano F, ir kt. Lipoprotein(a): a genetic marker for cardiovascular disease and target for emerging therapies. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2021 m. kovo;22(3):151.
21. Lampsas S, Xenou M, Oikonomou E, Pantelidis P, Lysandrou A, Sarantos S, ir kt. Lipoprotein(a) in Atherosclerotic Diseases: From Pathophysiology to Diagnosis and Treatment. *Molecules*. 2023 m. sausio 18 d.;28(3):969.

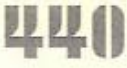

22. Langsted A, Nordestgaard BG. Genetics of Lipoprotein(a): Cardiovascular Disease and Future Therapy. *Curr Atheroscler Rep.* 2021 m. birželio 20 d.;23(8):46.
23. Paśławska A, Tomasik PJ. Lipoprotein(a)—60 Years Later—What Do We Know? *Cells.* 2023 m. spalio 17 d.;12(20):2472.
24. Pamir N, Fazio S. Lipoprotein(a) gets worse. *Circ Res.* 2020 m. gegužės 8 d.;126(10):1360–2.
25. Ruscica M, Sirtori CR, Corsini A, Watts GF, Sahebkar A. Lipoprotein(a): Knowns, unknowns and uncertainties. *Pharmacological Research.* 2021 m. lapkričio 1 d.;173:105812.
26. Gencer B, Kronenberg F, Stroes ES, Mach F. Lipoprotein(a): the revenant. *European Heart Journal.* 2017 m. gegužės 21 d.;38(20):1553–60.
27. Pezel T. Focus sur l'étude OCEAN(a)-DOSE - Évaluation de l'intérêt d'une réduction de la lipoprotéine(a) par un ARN interférent (olpasiran). *Cardiologie Pratique.* 2023. Adresas: <https://www.cardiologie-pratique.com/journal/article/0034652-focus-sur-letude-oceana-dose-evaluation-linteret-dune-reduction>
28. Kronenberg F. Lipoprotein(a). *Handb Exp Pharmacol.* 2022 m.;270:201–32.
29. Cegla J, Neely RDG, France M, Ferns G, Byrne CD, Halcox J, ir kt. HEART UK consensus statement on Lipoprotein(a): A call to action. *Atherosclerosis.* 2019 m. gruodžio 1 d.;291:62–70.
30. Handle A, Viljoen A, Wierzbicki AS. Elevated Lipoprotein(a): Background, Current Insights and Future Potential Therapies. *VHRM.* 2021 m. rugsėjo;Volume 17:527–42.
31. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, Koschinsky ML, McNeal CJ, Nordestgaard BG, ir kt. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *Journal of Clinical Lipidology.* 2019 m. gegužės;13(3):374–92.
32. Kronenberg F. Lipoprotein(a) measurement issues: Are we making a mountain out of a molehill? *Atherosclerosis.* 2022 m. gegužės 1 d.;349:123–35.
33. Marcovina SM, Albers JJ. Lipoprotein (a) measurements for clinical application. *J Lipid Res.* 2016 m. balandžio;57(4):526–37.
34. Tsioulos G, Kounatidis D, Vallianou NG, Poulaki A, Kotsi E, Christodoulatos GS, ir kt. Lipoprotein(a) and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Where Do We Stand? *Int J Mol Sci.* 2024 m. kovo 21 d.;25(6):3537.
35. Rehberger Likozar A, Zavrtanik M, Šebeštjen M. Lipoprotein(a) in atherosclerosis: from pathophysiology to clinical relevance and treatment options. *Ann Med.* 52(5):162–77.
36. Anum Saeed ir kt. Lipoprotein (a): Recent Updates on a Unique Lipoprotein - PMC. Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8214056/>

37. Ward NC, Nolde JM, Chan J, Carnagarin R, Watts GF, Schlaich MP. Lipoprotein (a) and Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2021 m. gruodžio 9 d.;23(12):44.
38. Enkhmaa B, Berglund L. Non-genetic influences on lipoprotein(a) concentrations. *Atherosclerosis.* 2022 m. gegužės;349:53–62.
39. Ugovšek S, Šebeštjen M. Lipoprotein(a)—The Crossroads of Atherosclerosis, Atherothrombosis and Inflammation. *Biomolecules.* 2021 m. gruodžio 24 d.;12(1):26.
40. Tada H, Takamura M, Kawashiri M aki. Lipoprotein(a) as an Old and New Causal Risk Factor of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Atheroscler Thromb.* 2019 m. liepos 1 d.;26(7):583–91.
41. Nurmohamed NS, Kraaijenhof JM, Stroes ESG. Lp(a): a New Pathway to Target? *Curr Atheroscler Rep.* 2022 m. lapkričio;24(11):831–8.
42. Hoogeveen RC, Ballantyne CM. Residual Cardiovascular Risk at Low LDL: Remnants, Lipoprotein(a), and Inflammation. *Clin Chem.* 2021 m. sausio;67(1):143–53.
43. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG. Consensus and guidelines on lipoprotein(a) - Seeing the forest through the trees. *Curr Opin Lipidol.* 2022 m. gruodžio 1 d.;33(6):342–52.
44. Fogacci F, Di Micoli V, Sabouret P, Giovannini M, Cicero AFG. Lifestyle and Lipoprotein(a) Levels: Does a Specific Counseling Make Sense? *J Clin Med.* 2024 m. sausio 28 d.;13(3):751.
45. Perrot N, Verbeek R, Sandhu M, Boekholdt SM, Hovingh GK, Wareham NJ, ir kt. Ideal cardiovascular health influences cardiovascular disease risk associated with high lipoprotein(a) levels and genotype: The EPIC-Norfolk prospective population study. *Atherosclerosis.* 2017 m. sausio 1 d.;256:47–52.
46. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, ir kt. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal.* 2020 m. sausio 1 d.;41(1):111–88.
47. Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, ir kt. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Canadian Journal of Cardiology.* 2021 m. rugpjūčio 1 d.;37(8):1129–50.
48. LR Sveikatos apsaugos ministerija. V-913 Dėl Širdies ir kraujagyslių ligų prevencijos ir ankstyvosios diagnostikos programos patvirtinimo. Adresas: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/TAIS.267675/asr>
49. Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease. *Clinical Chemistry.* 2021 m. sausio 8 d.;67(1):154–66.

50. Patel AP, Wang M, Pirruccello JP, Ellinor PT, Ng K, Kathiresan S, ir kt. Lipoprotein(a) concentrations and incident atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from a large national biobank. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021 m. sausio;41(1):465–74.
51. Kaiser Y, Daghem M, Tzolos E, Meah MN, Doris MK, Moss AJ, ir kt. Association of Lipoprotein(a) With Atherosclerotic Plaque Progression. *J Am Coll Cardiol.* 2022 m. sausio 25 d.;79(3):223–33.
52. Larsson SC, Wang L, Li X, Jiang F, Chen X, Mantzoros CS. Circulating lipoprotein(a) levels and health outcomes: Phenome-wide Mendelian randomization and disease-trajectory analyses. *Metabolism.* 2022 m. gruodžio 1 d.;137:155347.
53. Liu T, Yoon WS, Lee SR. Recent Updates of Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease. *Chonnam Med J.* 2021 m. sausio;57(1):36–43.
54. Mohammadi-Shemirani P, Chong M, Narula S, Perrot N, Conen D, Roberts JD, ir kt. Elevated Lipoprotein(a) and Risk of Atrial Fibrillation: An Observational and Mendelian Randomization Study. *Journal of the American College of Cardiology.* 2022 m. balandžio 26 d.;79(16):1579–90.
55. Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, Utermann G. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *J Lipid Res.* 2016 m. rugpjūčio;57(8):1339–59.
56. Schnitzler JG, Ali L, Groenen AG, Kaiser Y, Kroon J. Lipoprotein(a) as Orchestrator of Calcific Aortic Valve Stenosis. *Biomolecules.* 2019 m. lapkričio 21 d.;9(12):760.
57. Paré G, Çaku A, McQueen M, Anand SS, Enas E, Clarke R, ir kt. Lipoprotein(a) Levels and the Risk of Myocardial Infarction Among 7 Ethnic Groups. *Circulation.* 2019 m. kovo 19 d.;139(12):1472–82.
58. Kronenberg F. Measuring lipoprotein(a): do it without ifs and buts. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2022 m. kovo 1 d.;29(5):766–8.
59. Tsimikas S, Gordts PLSM, Nora C, Yeang C, Witztum JL. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *European Heart Journal.* 2020 m. birželio 21 d.;41(24):2275–84.
60. Khera AV, Everett BM, Caulfield MP, Hantash FM, Wohlgemuth J, Ridker PM, ir kt. Lipoprotein(a) Concentrations, Rosuvastatin Therapy, and Residual Vascular Risk: An Analysis from the JUPITER Trial. *Circulation.* 2014 m. vasario 11 d.;129(6):635–42.

PRIEDAI

1 priedas. Leidimas atlikti biomedicininį tyrimą



VILNIAUS UNIVERSITETO
VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININIŲ TYRIMĄ


2019-03-26 Nr.2019/3-1104-603

Tyrimo pavadinimas:

Arterijų struktūrinių ir funkcinų pokyčių ryšys su kardiovaskuliniais rizikos veiksniais bei įvykiais širdies ir kraujagyslių ligų prevencinėje programoje dalyvaujantiems didelės rizikos grupės pacientams

Protokolo Nr.:	JA-1
Versija:	2.0
Data:	2019 03 15
Informuoto asmens sutikimo forma:	neteikiama
Pagrindinis tyrėjas:	Jolita Badarionė
Ištaigos pavadinimas:	VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos
Adresas:	Santariškių g. 2, Vilnius
Leidimas galioja iki:	2029 12

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 2019/3), vykusio 2019 m. kovo 26 d. sprendimu.

Pirmininkas  prof. dr. (HP) Saulius Vosylius

Miestoji įstaiga Universiteto g. 3 01513 Vilnius	Draudžiamas kopijuoti ir taisyti Juridinis asmenų registras Kodas 211950310	Komiteto domestas: M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03191 Vilnius. Tel. (8 5) 268 6993, el. p. rbtet@ucf.vu.lt
--	---	--

2 priedas. Leidimo atlikti biomedicininį tyrimą pakeitimas



VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS *sui generis* darinys prie VILNIAUS UNIVERSITETO

Biomedicininio tyrimo „Arterijų struktūrinių ir funkcinų pokyčių ryšys su kardiovaskuliniais rizikos veiksniais bei įvykiais širdies ir kraujagyslių ligų prevencinėje programoje dalyvaujantiems didelės rizikos grupės pacientams“
pagrindinei tyrėjai Jolita Badarienei

2022-10-18 Nr. 2022-LP-62

PRITARIMAS BIOMEDICININIO TYRIMO DOKUMENTŲ PAKEITIMAMS

Leidimo Nr. 2019/3-1104-603 pakeitimas Nr. 4

Vilniaus regioninis biomedicininių tyrimų etikos komitetas išnagrinėjęs prašymą atlikti su vykdomu biomedicininiu tyrimu „Arterijų struktūrinių ir funkcinų pokyčių ryšys su kardiovaskuliniais rizikos veiksniais bei įvykiais širdies ir kraujagyslių ligų prevencinėje programoje dalyvaujantiems didelės rizikos grupės pacientams“ (leidimas Nr. 2019/3-1104-603, išduotas 2019-03-26 d.) susijusių dokumentų pakeitimus nusprendė, kad pakeitimai **atitinka** Lietuvos Respublikos biomedicininių tyrimų etikos įstatymo II skyriuje nustatytus reikalavimus. Atsižvelgiant į tai **pritariama**, kad būtų:

- vadovujamasi protokolu (Nr. JA-1, versijos Nr. 3.0, data 2022 01 12);
- teikiama informuoto asmens sutikimo forma (versijos Nr. JA-1, data 2022 01 12);
- įtraukiami į tyrimą papildomi tyrėjai - Agnė Laučytė – Cibulskienė, Petras Navickas ir kiti tyrimą atliekantys asmenys - Vaidota Maksimaitytė, Ieva Rudinskaitė, Augustė Kručaitė, Ignas Marčiukaitis, Viktorija Rinkevičiūtė.

Pirmininkas

doc. dr. Alfredas Laurinavičius

3 priedas. Baigiamojo darbo autoriaus publikacijos, susijusios su baigiamojo darbo tema ir išspausdintos medicinos studijų metu

MOKSLAS, TEORIJA IR PRAKTIKA • SCIENCE, THEORY & PRACTICE

LABORATORINĖ MEDICINA
2023, tomas 25, Nr. 4(96), p. 241–244

Kas yra lipoproteinas (a) ir kokia jo reikšmė kardiologijoje

Augustė Kručaitė¹, Egidija Rinkūnienė^{1,2}, Jolita Badarienė^{1,2}

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Vilnius University Faculty of Medicine

²Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Kardiologijos ir angiologijos centras

Center of Cardiology and Angiology, Vilnius University Hospital Santaros Clinics

El. paštas: augustekrucaitte@gmail.com

Santrauka

Darbo tikslas – apžvelgti bendrąsias lipoproteino (a) savybes, struktūrą ir reikšmę šiuolaikinėje kardiologijoje.

Tyrimo metodai. Straipsnių paieška pasitelkus tarptautinę duomenų bazę PubMed. Atrinkti straipsniai, publikuoti anglų kalba per pastaruosius dešimt metų (2013–2023 m.).

Tyrimo rezultatai. Lipoproteinas (a) (Lp(a)) yra plazmos makromolekulinis kompleksas, kurį 1963 m. pirmą kartą atrado ir aprašė norvegų gydytojas Kåre Bergas. Didesnė Lp(a), kaip širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnio, reikšmė buvo įvertinta tik praėjus daugiau nei dešimtmečiui ir šiuo metu atliekama vis daugiau tyrimų siekiant išsiaiškinti jo įtaką kardiovaskulinių įvykių išsivystymui. Lp(a) yra sferinės formos lipidų ir baltymų kompleksas, sudarytas iš lipoproteino dalelės, savo baltymų ir lipidų sudėtimi gana panašios į mažo tankio lipoproteinus, prie kurios yra kovalentiškai prisijungęs papildomas apolipoproteinas, vadinamas apolipoproteinu (a) ir apolipoproteinu B-100. Lipoproteina (a)

dengia paprastų fosfolipidų, laisvojo cholesterolio ir apoproteinų sluoksnis, o branduolį sudaro trigliceridai ir esterifikuotas cholesterolis. Lp(a) koncentraciją plazmoje daugiausia lemia Lp(a) genas (~90 %), nedaug įtakos turi amžius, lytis ir gyvenimo būdo veiksniai. Lp(a) atlieka patogenetinį vaidmenį formuojantis aterosklerozei ir trombozei, be to, jis yra glaudžiai susijęs su aterosklerozės sukelta širdies liga ir jau seniai yra laikomas širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniumi. Didesnė Lp(a) koncentracija (>50 mg/dl arba >105 nmol/l) gali padidinti širdies ir kraujagyslių ligų riziką, net jei nėra kitų klasikinių rizikos veiksnių. Lp(a) yra susijęs su aortos vožtuvo stenozė, aterosklerozine širdies kraujagyslių liga ir periferine arterijų liga.

Išvados. Atlikus literatūros apžvalgą galima teigti, kad Lp(a) atlieka svarbų vaidmenį formuojantis aterosklerozei ir trombozei. Jis yra aterogeninis lipoproteinas, už kurio plazmos koncentraciją 90 % yra atsakingi genai, nedaug įtakos gali turėti ir amžius, lytis, mityba ar fizinis aktyvumas. Šis lipoproteinas yra glaudžiai susijęs su koronarine širdies liga ir yra laikomas nepriklausomu rizikos veiksniumi sirgti širdies ir kraujagyslių ligomis, didelė Lp(a) koncentracija didina riziką sirgti aterosklerozine širdies kraujagyslių liga, miokardo infarktu, insultu, aortos vožtuvo stenozė, širdies nepakankamumu, periferine arterijų liga, o maža jo koncentracija siejama su padidėjusia rizika sirgti II tipo cukriniu diabetu.

Reikšminiai žodžiai: lipoproteinas (a), lipoproteina, apolipoproteina.

ĮVADAS

Žmogaus Lp(a) yra plazmos makromolekulinis kompleksas, pirmą kartą rastas ir aprašytas 1963 m. norvegų gydytojo Kåre Bergo [1–3]. Nors Lp(a) kaip širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnio labiau susidomėta tik po dešimtmečio, pastaruoju metu daugėja publikacijų, nagrinėjančių galimą jo poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai [1, 3]. Lp(a) yra unikalus kepenyse sintetinas lipoproteinas, panašus į mažo tankio lipoproteinus (MTL), tačiau jis yra išskirtinis tuo, kad prie jo kovalentiškai yra prisijungęs papildomas apolipoproteinas (Apo(a)) [4]. Nustatyta, kad Lp(a) yra aterogeniškas, jo koncentracija bendroje populiacijoje pasižymi dideliu svyravimu – vieni autoriai nurodo, kad Lp(a) kintamumo ribos yra nuo <1 iki >200 mg/dl (nuo <1 iki >436 nmol/l), kiti – kad nuo 0,1 iki 300 mg/dl (iki 650 nmol/l), tačiau vieningai sutariama, kad jo koncentracijai didelę įtaką daro genai [5, 6].

APTARIMAS

Struktūra

Lp(a) yra sferinės formos lipidų ir baltymų kompleksas, sudarytas iš lipoproteino dalelės, savo baltymų ir lipidų sudėtimi panašios į MTL, prie kurios papildomai prisijungę apo(a) ir apoB-100 [1, 2, 5, 7–9]. ApoB-100 ir apo(a) tarpusavyje yra kovalentiškai sujungti disulfidiniu tilteliu [1–3, 7, 8, 10]. Apo(a) būdingas bruožas – trigubos kilpinės struktūros ir proteazę panašūs domenai [2, 5, 8, 10]. Kilpinėms struktūroms būdinga 2–40 pasikartojimų, kurių skaičių lemia Lp(a) genas [1, 8, 10]. Pasikartojimai sukuria mažiausiai 30 polimorfinių apo(a) izoformų, kurios skiriasi dydžiu ir mase, o domenų skaičius ir kokybinė sudėtis lemia Lp(a) aterogeniškumą [1, 10]. Didelės apo(a) izoformos yra mažiau aterogeniškos nei mažesnės [1, 5, 6]. Patį lipoproteina (a) dengia paprastų fosfolipidų, laisvojo cholesterolio ir apolipoproteinų