

## LIPOPROTEÍN (A) V PEDIATRICKEJ PRAXI

Rosipal Š., Debreová M.

*Lipmet s.r.o. - metabolická ambulancia, Poprad*

**Zámer** Účelom článku je vymedziť referenčné hodnoty lipoproteínu(a) v sére a určiť arbitrárnu koncentráciu, ktorá zvyšuje srdcovo-metabolické riziko v detskej populácii. Vytvoríť priebežnú rukoväť pre stanovovanie lipoproteínu(a) a zásahy pri vysokom rizikovom profile

**Diskusia** K predpokladaným patomechanizmom apolipoproteínu (a)/lipoproteínu (a) v aterogenéze patrí indukcia cytoadhezívnych molekúl, endotelová dysfunkcia, formovanie penových buniek, zápal, instabilita plátu ako aj tlmenie uvoľňovania oxidu dusnatého. Spolu so zhoršenou očistou cholesterolu z remnantných lipoproteínov a sklonom k trombofilným reakciám urýchľujú vývoj aterosklerotických srdcovocievnych ochorení. V súčasnosti nie je dostatočne objasnený špecifický účinok lipoproteínu(a) v aterosklerotických procesoch, a preto je potrebné uskutočňovať ďalšie kontrolované štúdie. Tieto by mali potvrdiť, že samotné zníženie vysokých hodnôt lipoproteínu(a) v sére bude prínosom pri redukcii kardiovaskulárnych poškodení.

**Záver** Napriek skutočnosti, že dnes nejestvuje v pediatrickej klinickej praxi účinný spôsob znižovania vysokých koncentrácií lipoproteínu(a), je vhodné odporučiť jeho selektívny skrining v detskom a juvenilnom veku. U ohrozených jedincov so zvýšenými hodnotami lipoproteínu(a) v sére musia pediatri zmiernovať až odstraňovať modifikovateľné rizikové faktory. Stálou výzvou zostáva lepšie poznať rolu apolipoproteínu (a)/lipoproteínu (a) v ateroskleróze, klinickej medicíne

**Kľúčové slová:** apolipoproteín (a), lipoproteín (a), srdcovocievne riziko, selektívny skrining

### Úvod

Uplynulo takmer 50 rokov od rozpoznania lipoproteínu (a), genetického variantu LDL, avšak doteraz neskončila jeho ucelená identifikácia. Nie sú kompletne známe metabolické cesty, tvorba a degradácia ako aj biologický význam lipoproteínu (a)- Lp(a) v ľudskom organizme. Z klinického aspektu zostáva potreba objasňovať pôsobenie osobitého lipoproteínu v procesoch aterotrombózy. Nadobudnuté poznatky umožnia posúdiť epidemiologické súvislosti s cievnyimi léziami. Všeobecne sa prijal názor, že ide o nezávislý rizikový faktor kardiovaskulárnych ochorení a významný prediktor predčasných koronárnych príhod, infarktu myokardu. Pacienti s aterosklerotickými srdcovocievnyimi ochoreniami (ASCO) majú približne trojnásobné častejšie zvýšené hodnoty Lp(a) voči populácii s nižším rizikovým profilom. Výzvou pre výskum, ale tiež klinickú prax zostáva kompletizovanie vedomostí o normálnej a patofyziologickej role Lp(a). Apolipoproteín (a) -apo(a), odlišujúca zložka oproti LDL, obsahuje reťazec kringlových domén, ktoré sa čiastočne stotožňujú s fibrinolytickým proenzýmom, plazminogénom. Táto homológia evokuje spojitosť apo(a)/Lp(a) medzi aterogenézou a trombotickými mechanizmami. Proteínový komplex sa v súčasnosti považuje za rizikový faktor pre oba procesy. Predostretá úvaha čaká na jednoznačnejšiu argumentáciu na podklade štúdií v humánnej medicíne. Stanovenie a interpretácia hodnôt Lp(a) sú dôležité podmienky pre vymedzenie rizikovosti. Štandardizácia merania rozšíri skrining vysoko rizikových detí i adolescentov a spolu s novými liečebnými metódami vysokých koncentrácií Lp(a) pomôže znižovať riziko

predčasných aterosklerotických srdcovocievnych ochorení.

### Medzníky

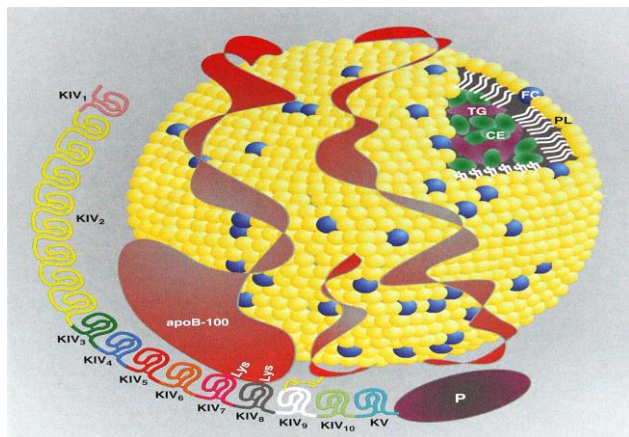
- Kåre Berg v roku 1963 detegoval nový typ systému v sére, antigénny variant LDL v ľudskom organizme [1]
- Začiatkom 80-tych rokov minulého storočia sa Lp(a) zaradil medzi významné rizikové faktory ASCO [2, 3].
- Od roku 2009 narastá počet publikácií, ktoré sa venujú skriningu a liečbe vysokých koncentrácií Lp(a) [4].

### Štruktúra lipoproteínu (a) a apolipoproteínu (a)

Lipoproteín (a) má podobné vnútorné usporiadanie ako LDL, a to v zmysle skladby i zastúpenia bielkovín, tukov. Rozdielnosť vzniká prítomnosťou osobitej glykoproteínovej zložky, ktorá sa označuje ako apolipoproteín (a). Tento komponent sa spája kovalentnou väzbou s apolipoproteínom B-100 v molárnom pomere 1:1 [5]. Cysteínové rezídua v oboch molekulách vytvárajú disulfidický mostík. Formovanie disulfidickej väzby závisí na konformačnom stave apo(a), ktorý jestvuje v zatvorenej alebo otvorenej (aktívna forma) podobe [6]. Štruktúra Lp(a) sa dá schematicky popísať ako kovalentné spojenie medzi apo(a)- K-IV typ9 a apoB-100. V centre LDL častice sa nachádzajú triacylglyceroly a cholesterolové estery. Jadro obklopujú fosfolipidy, neviazaný cholesterol a apoB-100. Na konci kringlového reťazca apo(a) je umiestnený unikátny, proteáze podobný okrsook [Obr. 1].

Nekovalentné interakcie apoB-100 s apo(a)- K-IV typ7,8 spúšťajú formovanie Lp(a) partikul [7]. Reprezentujú jednu z typických chemických väzieb medzi makromolekulami na podklade elektromagnetického účinku. Zohrávajú kľúčovú úlohu pri udržiavaní trojrozmernej štruktúry veľkých molekúl a štvorrozmernej v proteínových komplexoch, ku ktorým sa radí Lp(a). *Apolipoproteín (a)* predstavuje glykoproteín s obsahom cukru okolo 30 % a pozostáva z 10 tried plazminogénu podobných K-IV domén, ktoré sa odlišujú na základe sekvencie aminokyselín. Označujú sa ako typ 1 až 10. Iba K-IV typ2 má v ľudskom tele rôzny počet kópií pohybujúci sa od 3 do < 30 opakovaní [8]. Pomenovanie jednotky v apo(a), kringle, je odvodené od tvaru škandinávského pečiva, praclíku. Pletenec v bielkovinách je popisovaný ako kringle domain (K-IV). Hlavným miestom syntézy apo(a) je pečeň. *Polymorfizmus apo(a)*. Gén apo(a) je lokalizovaný na 6q26-27 chromozóme, pričom existuje viac ako 30 alternatívnych foriem génu v danom lokuse, alel. Apolipoproteín (a) vykazuje vysoký stupeň genetického polymorfizmu, čo podmieňuje variabilný počet kópií K-IV typu2. Alely apo(a) kvantifikujú hodnoty Lp(a) v sére a molekulovú hmotnosť, ktorá sa pohybuje v rozpätí 250 - 800 kDa. Jestvuje inverzný vzťah medzi veľkosťou apo(a) a sérovými koncentraciami Lp(a). Apo(a) izoformy sú primárne geneticky determinované a ucelenejšie charakterizujú riziko srdcovocievnych lézií [9]. Rovnako môžu vysvetliť značnú interindividuálnu variabilitu hodnôt Lp(a), to znamená od nezistiteľných až po koncentrácie blízke sa k 1.0 g/L. Ide skôr o rozdiely spôsobené vyššou produkciou v porovnaní s katabolizmom častice. *Syntéza lipoproteínu (a)* sa vyznačuje dvomi podstatnými pochodmi. V prvom kroku vzniká nekovalentná interakcia apolipoproteínu (a) s apoB-100. Spojenie obnáša väzbu tvorenú lyzínovými zvyškami molekúl. Nasleduje vytváranie špecifického disulfidického mostíka medzi apo(a), K-IV typ9 a apoB-100. Dnešné poznatky naznačujú, že syntéza Lp(a) prebieha extracelulárne na plazmatickej membráne hepatocytov [10] a je regulovaná konformačným statusom apo(a). Býva senzitívna k izoformnej veľkosti, genetickej determinácii.

**Figure 1** Scheme of the structure of lipoprotein (a)



**Fyziologická rola a metabolizmus Lp(a)**

V súčasnosti sa viac- menej pohybuje v rovine nedokonalnej teórie. Z evolučného hľadiska môže ísť o záložný, doplnujúci systém, ktorý amplifikuje transport plazmatického cholesterolu do periférnych tkanív pri jeho nízkom príjme potravou. Nedá sa vylúčiť ani funkcia selektívneho poskytovateľa cholesterolu pri náprave cievnych poškodení. Doteraz sa predpokladá, že iba niektoré subfrakcie Lp(a) sa metabolizujú cestou LDL receptorov, i keď tieto vykazujú nižšiu afinitu v porovnaní s LDL. Vysoký vzájomný vzťah má Lp(a) k špecifickým receptorom na makrofágoch.

### Stanovenie Lp(a) a interpretácia sérových (plazmatických) koncentrácií

Určenie hodnôt Lp(a) takmer výlučne spočíva na imunologických metódach- ELISA, nefelometria a imunoturbidimetria. Postupná štandardizácia merania, dostupnosť monoklonálnych protilátok pre rozdielne apo(a) epitopy, umožňuje porovnávať výsledky štúdií a stanoviť referenčné hodnoty pre danú populáciu, etnikum. Zmazáva dopad štruktúrálnej rôznorodosti na presnosť koncentrácií Lp(a). Plazmatické hodnoty Lp(a) v pediatrii sú nezávislé od veku a pohlavia [11]. Inverzná korelácia medzi veľkosťou izoformy apo(a) a koncentráciou Lp(a) nemá absolútnu platnosť. Odporúča sa meranie špecifických hodnôt Lp(a) podľa prítomnej alely. Tento postup by mohol lepšie predikovať riziko koronárnych príhod.

### Lp(a) ako rizikový faktor cievnych ochorení

Nálezy z posledných rokov poskytujú závery, že zvýšené hodnoty Lp(a) v plazme predikujú koronárne poškodenie srdca. Nie celkom objasnený zostáva problém príčinnosti a následnosti, vzájomná prepojenosť oboch dejov v ASCO. Koncentrácia Lp(a) vykazuje proporionalitu s hromadením lipoproteínu v stene tepny. Je nevyhnutné presnejšie poznať, v ktorej fáze aterogenézy sa začne prejavovať negatívny dopad vysokých hodnôt Lp(a). Genetická determinácia koncentracii Lp(a) môže byť ovplyvnená inými patologickými procesmi. Predpokladá sa, že zle kompenzovaný diabetes mellitus (DM) v detstve navyšuje koncentrácie Lp(a). V klinickej praxi sa odporúča identifikovať pacientov s DM, ktorí majú zvýšené hodnoty Lp(a) alebo izoformy s nízkou molekulovou hmotnosťou. V súbore pacientov s kongenitálnou analbuminémiou sme zistili výrazne vyššie koncentrácie lipoproteínu (a) voči zdravým súrodencom. [Tab. 1].

Pravdepodobne ide o následok stimulovanej syntézy proteínov a lipidov, osobite apoB-100, ktorá sa javí ako kompenzačný mechanizmus na udržanie onkotického tlaku. Koncentrácie lipoproteínu (a) do určitej miery môžu ovplyvňovať environmentálne vplyvy [12]. Arbitrárne stanovená riziková hodnota sa posúva od 0.3 g/L k hodnote 0.5 g/L. V pediatickom skriningovom systéme používame percentilové rozloženie a nižšiu arbitrárnú

Family	Patients	Healthy members
A	0.78 – 1.12 g/L	0.01 – 0.12 g/L
B	2.46 – 3.85 g/L	0.17 – 0.48 g/L

hodnotu [Tab. 2].

**Table 1 The levels of serum Lp(a) in family with congenital analbuminemia****Table 2**

Percentile	The level in serum	Caterogy
75p	<0.08 g/L	Acceptable
75 --- < 95 p.	0.08 → <0.20 g/L	Borderline
≥ 95 p.	≥0.20 g/L	High

The arbitrary value  $\geq 0.30$  g/L

The recommended screenings levels of Lp(a) for Slovak pediatric population

Vysoko rizikovní jedinci s uvedenými hodnotami Lp(a) si vyžadujú agresívnejší preventívny program, redukcii ďalších rizikových faktorov.

### Predpokladané mechanizmy v patogenéze ASCO

V patogenite apo(a)/Lp(a) vytvárajú funkčnú prepojenosť medzi aterogénou a trombogénou. V pro-aterogénom účinku sa uplatňuje podobnosť s LDL, hlavne jeho modifikovaných častíc. Dochádza k nárastu expície cytoadhezívnych molekúl endotelových buniek, monocyt chemoatraktívneho proteínu. Lp(a) proteoglykánové komplexy podporujú anatomicke zmeny, tvorbu penových buniek, proliferáciu a migráciu buniek hladkého svalstva, uloženie vápnika do pokročilých lézií. Oxidované fosfolipidy sa prednostne spájajú s Lp(a) a ukladajú do počiatočných poškodení cievej steny [13]. Apo(a), subfrakcie typov K-IV5 až 8, tlmia očistu cholesterolu z partikul s jeho vysokým obsahom a môžu zvyšovať non-HDL cholesterol [14]. Apo(a)/Lp(a) vyvoláva cytoskeletovú prestavbu endotelových buniek, čím vzniká porucha permeability, ktorá uľahčí prienik a depozíciu LDL v artériovej stene. Dysfunkčné endotélium tlmí uvoľňovania oxidu dusnatého [15]. Apo(a) indukuje prozápalový Nukleárny Faktor kappa B. Pro-trombotický stav zapríčini oslabovanie fibrinolýzy vyplývajúce z homológie s plazminogénom. Vzniká kompetitívna inhibícia vo väzbe na fibrín [16]. Interakcia apo(a)/Lp(a) s vysokou afinitou (malé izoformy) k fibrínu sa ukazuje ako účinná zábrana aktivácie plazminogénu. Pokles jeho konverzie zosilňuje podnecovanie inhibítora aktivácie plazminogénu (PAI-1) v endotelových bunkách a klesá tiež činnosť inhibítora tkanivového faktora (TFPI). Apo(a) znižuje trombolýtický potenciál endotelu. Redukovaná trombo rezistencia vedie k nežiaducej adherencii a zhlukovaniu krvných doštičiek. Súhrne je možné povedať, že endotel sa prispôbuje fenotypu, ktorý urýchľuje aterosklerotické deje. Postavenie apo(a)/Lp(a) v patogenéze ASCO zostáva len čiastočne objasnené, nie je definovaný špecifický patomechanizmus v rôznych štádiách chronického zápalovo-degeneratívneho ochorenia. Žiadny z popísaných procesov nejde bez výhrad aplikovať v klinickej medicíne. Doteraz chýba v niektorých dejoch presvedčivejšia argumentácia, ktorá odstráni kontroverzné závery z uskutočnených štúdií.

### Skríning a modifikovanie rizikových hodnôt apo(a)/Lp(a)

Pokroky v poznaní patofyziológie Lp(a) v ASCO upevňujú jeho postavenie rizikového faktora. Z nálezov

vyplývala požiadavka, aby sa dosiahol konsenzus v indikácii vyšetrenia, a tak nedochádzalo k zbytočnému stanovovaniu koncentrácií. Táto konštatácia platí aj pre pediatriu. Dohoda hľadá odpoveď na otázky: koho vyšetřovať, kedy, aké sú referenčné hodnoty, možnosti liečby rizikových hodnôt.

#### 1. Indikácia merania koncentrácie Lp(a), koho?

- Pozitívna rodinná anamnéza- manifestácia ASCO, príhody pred 55. rokom života; hodnoty Lp(a)  $\geq 0.5$  g/L v prvostupňovom príbuzenstve
- Dysmetabolický syndróm
- Familiárne dyslipoproteinémie s vysokým rizikovým profilom
- Pacienti s diabetes mellitus, hlavne so zlou kontrolou
- Rekurentné cerebrálne vaskulárne príhody

#### 2. Kedy?- u jedincov starších ako 6 rokov, opakovane pred zahájením liečby

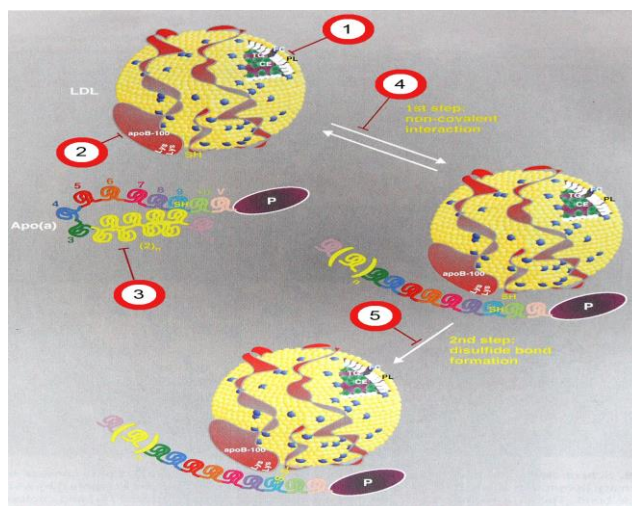
#### 3. Kto?- lipidológ v špecializovanom pracovisku

Navrhované skrínigové hodnoty uvádza tabuľka 2. Priemerné koncentrácie v našom súbore boli u dievčat 0.037 g/L a chlapcov 0.042 g/L. V klinickej praxi sa doteraz nepozná vplyv percentilových pásiem na priebeh aterogénou, chýbajú genetické, epidemiologické a intervenčné kritéria. Arbitrárna hodnota  $\geq 0.3$  g/L v spojení s hypercholesterolémiou by mala stimulovať aterosklerotické deje [17]. Dnes je prioritou odstraňovanie iných rizikových faktorov vrátane znižovania koncentrácií celkového a LDL cholesterolu, jeho non-HDL frakcie. Zásahy musia byť individualizované a vyhodnocovať multimarkerový model určenia rizikového profilu oproti solitérnej LDL cholesterolémie.

### Liečba

Spôsoby znižovania vysokých Lp(a) koncentrácií spočívajú na ovplyvňovaní syntézy, degradácie a vylučovania lipoproteínu [Obr. 2].

**Figure 2 Model for lipoprotein (a) assembly and the mechanisms that could decrease the high levels of Lp(a) in serum.**



1. Dysregulation of the metabolism of cholesterol and triacylglycerols lowering their intake and also cholesterol biosynthesis 2. Interventions in the assembly and degradation of apo B-100 3. Interventions into the biosynthesis and catabolism of apo(a) 4. Inhibition of the non-covalent interaction 5. Blockade of the disulfide bond formation

1. Obmedzovanie syntézy cestou redukcie ponuky jednotlivých zložiek Lp(a):

- Hypolipidemická diéta má veľmi nízku alebo žiadnu účinnosť. Vyvarovať sa nevyváženosti medzi nasýtenými a mononenasýteným masným kyselinami. Silný pokles príjmu nasýtených tukov môže zapríčiniť vzostup Lp(a). Rovnaké závery platia pre telesnú aktivitu
- Inhibítory resorpcie cholesterolu a triacylglycerolov nepriniesli zvrát v znižovaní koncentracii Lp(a)
- Tlmenie produkcie apoB-100, VLDL v pečeni-redukovať ponuku cholesterolu (statíny); inhibovať spojenie triacylglycerolov s apoB-100, lipidáciu (niacín, Lomitapid); urýchľovať degradáciu apoB-100 (Mipomersen). Tieto zásahy môžu prívodiť sekundárny pokles produkcie VLDL, LDL a Lp(a)
- Stimulácia katabolizmu cholesterolu pôsobením tyreomimetík (Eprotirom)

2. Inhibícia syntézy a funkcií apolipoproteínu (a). Blokovanie vytvárania častice v oblasti nekonvalentnej interakcie a/alebo disulfidickej väzby

3. Kyselina acetylosalicyllová v antiagregačnej dávke [18]. Zväziť riziko vzniku Reye syndrómu

4. Aferéza LDL alebo Lp(a) je veľmi efektívny postup na zníženie vysokých koncentracii Lp(a), ale nepraktický a s veľkou záťažou v detstve

U dospelých pacientov sa používajú preparáty niacínu a v blízkej budúcnosti sa dá predpokladať uplatnenie Mipomersenu a Eprotiromu, ktoré môžu znížiť Lp(a) v plazme okolo 30 %. Existuje značná interindividuálna variabilita v poklese koncentrácie lipoproteínu (a). Aplikácia statínov priniesla sporné závery a vyžaduje si ďalšie analýzy z väčších súborov s dobre dokumentovanou dynamikou koncentracii Lp(a). Uvedené medikamenty vykazujú pleiotropné účinky, a preto je nutné odpovedať na otázku, či samotné zníženie Lp (a) povedie k poklesu aterosklerotických srdcovocievnych ochorení.

## Záver

Doterajšie klinické skúsenosti a rozborov naznačujú, že znižovanie vysokých koncentracii Lp(a) v plazme je prospešné u jedincov s nepriaznivým rizikovým profilom pre kardiovaskulárne ochorenia. Ďalšie štúdie budú upresňovať normálne metabolické pochody apo(a)/Lp(a) a roz-poznávať špecifické patomechanizmy lipoproteinového komplexu v aterotrombóze. Vytvorí sa presnejšie definovaný fenotyp v spojení s inými rizikovými faktormi predčasnej aterosklerózy. V pediatrii nejstuje účinný, dobre tolerovaný liek alebo spôsob

intervencie, ktoré by dlhodobo redukovali vysoké hodnoty Lp(a). Stratégia úpravy vysokých koncentracii Lp(a) tak zostáva deravá až neznáma. Musí sa stále dotvárať a obmieňať s nárastom poznatkov o význame apo(a)/Lp(a) v patogeneze aterosklerotických srdcovocievnych ochorení. Napriek uvedenému problému je vhodné uskutočňovať selektívny skrining nežiaducich hodnôt Lp(a) u detí a adolescentov s vysokým rizikom vzniku a vývoja srdcovometabolických porúch. Dnes v detskom a juvenilnom veku prvenstvo majú intenzívne zásahy na zlepšenie ovplyvniteľných rizikových faktorov.

## Literatúra

1. Berg K. A new serum type system in man. Acta Pathol Microbiol Scand 59, 1963, 369-382.
2. Kostner GM, Avogaro P, Cazzolato G, et al. Lipoprotein Lp(a) and the risk for myocardial infarction. Atherosclerosis 38, 1981, 51-61.
3. Stein JH, Rosenson RS. Lipoprotein Lp(a) excess and coronary heart disease (see comment). Arch Intern Med. 157, 1997, 1170-6.
4. Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor. Current status. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. www.athero.org/commentaris/comm1027.asp.
5. Albers JJ, Kennedy H, Marcovina SM. Evidence that Lp(a) contains one molecule of apo(a) and one molecule of apoB: evaluation of amino acid analysis data. J Lipid Res. 37, 1996, 192-6.
6. Becker L, Cook PM, Wright TG, et al. Quantitative evaluation of the contribution of weak lysine-binding sites present within apolipoprotein kringle IV types 6-8 to lipoprotein(a) assembly. J Biol Chem 279, 2004, 2679-88.
7. Becker L, Webb BA, Chitayat S, et al. A ligand-induced conformational change in apolipoprotein (a) enhances covalent Lp(a) formation. J Biol Chem 278, 2003, 14074-81.
8. Van der Hoek YY, Wittekoek ME, Beisiegel U, et al. The apolipoprotein (a) kringle IV repeats which differ from the major repeat kringle are present in variable sized isoforms. Hum Mol Genet. 2, 1993, 361-6.
9. Paultre F, Pearson TA, Weil HF, et al. High levels of Lp(a) with a small apo(a) isoform are associated with coronary artery disease in African American and White men. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 20, 2000, 2619-24.
10. White AL, Lanford RE. Cell surface assembly of lipoprotein (a) in primary cultures of baboon hepatocytes. J Biol Chem. 33, 1994, 12329-39.
11. Bailleul S, Couderc R, Rossignol C, et al. Lipoprotein (a) in childhood. Relation with other atherosclerosis risk factors and family history of atherosclerosis. Clin Chem. 41, 1995, 241-5.
12. Kollár J, Kopřivčová J, Rozdobud'ková V. Variabilita lipoproteínu (a)- Efekt iba génového polymorfizmu? Ateroskleróza 7, 2003, (1)7-16.

13. Tsimikas S, Bergmark C, Beyer RW, et al. Temporal increases in plasma markers of oxidized low-density lipoprotein strongly reflect the presence of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 41, 2003, :360-70.
14. Yu KC, Cooper AD. Postprandial lipoprotein and atherosclerosis. *Front Biosc.* 6, 2001, :D332-54.
15. Wu HD, Berglund L, Dimayuga C, et al. High lipoprotein (a) levels and small apolipoprotein (a) sizes are associated with endothelial dysfunction in a multiethnic cohort. *J Am Coll Cardiol.* 43, 2004, 1828-33.
16. Anglés-Cano E, de la Peña Diaz A, Loya S. Inhibition of fibrinolysis by lipoprotein (a). *Ann N Y Acad Sci.* 936, 2001, 261-75.
17. Stein JH, Rosenson RS. Lipoprotein Lp(a) excess and coronary heart disease. *Arch Intern Med.* 157, 1997, 1170-6.
18. Akaike M, Azuma H, Kagawa A, et al. Effect of aspirin treatment on serum concentrations of lipoprotein (a) in patients with atherosclerotic diseases. *Clin Chem.* 48, 2002, 1454-9.

### **LIPOPROTEIN(A) IN PEDIATRIC PRAXIS**

Rosipal Š., Debreová M.

**Background** The purpose of this article is to determine the lipoprotein (a) levels for risk assessment in pediatric clinical practice, and to provide the temporary, no definitive guidelines recommending interventions

**Discussion** The proposed mechanisms of apolipoprotein (a)/lipoprotein (a) pathogenicity and their association with atherogenesis include induction of adhesion molecules, damaged endothelium, foam cells formation, plaque inflammation, inhibition of nitric oxide release. Together with the decreased clearance of cholesterol from its remnant lipoproteins and increased propensity to thrombosis promote the atherosclerotic cardiovascular diseases. A specific pathophysiological mechanism of lipoprotein (a) in vascular disorder, biology has not been fully elucidated. It is necessary to realize more controlled intervention trials demonstrating that selective reduction in plasma lipoprotein (a) will benefit clinically with decreased cardiovascular lesions.

**Conclusions** Although in pediatrics there is currently no modality available to lower plasma Lp(a) levels, selective screening of children and adolescents is recommended. Pediatricists should more aggressively treat modifiable risk factors in high risk individuals with deleterious lipoprotein(a) concentrations. There is still more work needed to establish the role of apolipoprotein (a)/lipoprotein (a) in atherosclerosis, clinical medicine.

**Key Words:** apolipoprotein (a), lipoprotein (a), cardiovascular risk, selective screening

---

**Článok venovaný jubilentovi z úcty k jeho prínosu pre rozvoj medicínskeho poznania.**

MUDr. RNDr. Štefan Rosipal  
Jarmočná 27  
058 01 Poprad- Veľká  
E-mail: srosipal@azet.sk