

LIPOPROTEÍN(a) – MOŽNÝ BIOMARKER/PREDIKTOR FIBRILÁCIE PREDSIENÍ

Kalanin P.

Klinika všeobecného lekárstva UPJŠ LF a Nemocnice AGEL Košice-Šaca, a. s.

Úvod Lipoproteín(a) [Lp(a)] je v súčasnosti charakterizovaný ako rizikový faktor rozvoja kardiovaskulárnych ochorení, ale doteraz nebola dostatočne objasnená jeho predikčná hodnota ako nezávislého rizikového faktora vo vzťahu k fibrilácii predsieni (FiP).

Cieľ Cieľom predkladanej práce je pokúsiť sa nájsť predikčnú hodnotu Lp(a) vo vzťahu k výskytu fibrilácie predsieni. Práca taktiež podáva prehľad o lipoproteíne(a).

Materiál a metódy Údaje uvedenej observačnej retrospektívnej štúdie boli získané zo zdravotnej dokumentácie pacientov kardiologickej ambulancie v rámci podštúdie pre klinický výskum: „Prevencia cievnej mozgovej príhody u pacientov s asymptomatickou paroxyzmálnou fibriláciou predsieni.“ Vo vzorke 377 starších pacientov (65 - 89 rokov; 189 mužov a 188 žien) sme zisťovali výskyt fibrilácie predsieni dokumentovaný na 12-zvodovom EKG a plazmatickú koncentráciu lipoproteínu(a) imunoturbidimetrickou metódou firmy Randox Lp(a).

Výsledky V sledovanom jednoročnom období (2022) sme v kardiologickej ambulancii, na základe inklúzy kritérií, analyzovali 377 pacientov. Výsledky predkladanej štúdie potvrdzujú asociáciu medzi plazmatickými hodnotami Lp(a) $> 0,9 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ a výskytom fibrilácie predsieni u starších chorých.

Záver Naša observačná retrospektívna štúdia našla vzájomný vzťah medzi zvýšenou hodnotou plazmatickej koncentrácie Lp(a) a výskytom fibrilácie predsieni a priniesla informáciu o Lp(a) ako o predpokladanom biomarkere/prediktore fibrilácie predsieni.

Kľúčové slová: lipoproteín(a), fibrilácia predsieni, biomarker/ prediktor, ateroskleróza, starší vek

Úvod

Lipoproteín(a) [Lp(a)] je v súčasnosti charakterizovaný ako rizikový faktor rozvoja kardiovaskulárnych ochorení, ale doteraz nebola dostatočne objasnená jeho predikčná hodnota ako nezávislého rizikového faktora vo vzťahu k fibrilácii predsieni (FiP).

Fibrilácia predsieni je srdcová arytmia asociovaná so zvýšeným rizikom mŕtvice, srdcového zlyhávania a úmrtia [31]. Klinická observačná a mendelovská randomizačná štúdia z roku 2022 priniesla závery, že lipoproteín(a) je potenciálnym kauzálnym mediátorom vo vývoji fibrilácie predsieni nezávislým od progresie aterosklerózy [31]. V multietnickej štúdii z roku 2020 so 6 814 pacientami s fibriláciou predsieni a plazmatickou koncentráciou lipoproteínu(a) $> 0,3 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ sa zistilo, že vyššie hladiny Lp(a) boli spojené s nižšou incidenciou fibrilácie predsieni [15].

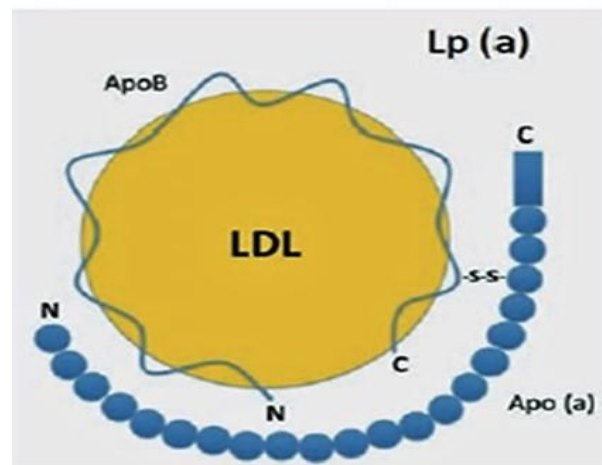
Charakteristika lipoproteínu(a)

Lipoproteín(a) náhodne objavil prof. Berg v roku 1963 ako antigén v plazme, ktorý zaradil medzi lipoproteíny [3]. Lp(a) skúmal aj prof. Seegers, ktorý v roku 1965 objavil lipoproteín využitím elektroforézy [37]. Dahlén v roku 1972 ukázal, že ide o nový lipoproteín, ktorý sa nachádza v oblasti pre B [11]. Sandholzer zistil, že hodnoty Lp(a) sú determinované alelami LPA génu [36]. Štúdia z roku 2017 potvrdila, že pacienti so zvýšenými plazmatickými koncentraciami Lp(a) majú 3-4 krát vyššie riziko vzniku ischemickej choroby srdca v porovnaní s populáciou so zníženou hodnotou Lp(a) [40].

Lipoproteín(a) má sférický tvar s priemerom 21 nm a je zložený z „low – density“ jadra, ktoré je obalené „high

– density“ plášťom a podobne ako LDL častice obsahuje ApoB a Apo(a) (Obr. 1) [38, 47].

Figure 1 Lp(a) structure (source: Zlatohlávek, 2019)



(Lp(a) – lipoprotein(a); Apo(a) – apolipoprotein(a); ApoB – apolipoprotein B-100, LDL – low density lipoprotein)

Apolipoproteín(a) je proteín s nízkou afinitou k lipidom, charakterizovaný rôznou veľkosťou a skladajúci sa z domén - kringlov (kringel = z dánštiny pračlík) a serín - proteázovej domény plazminogénu [19]. Kringel môžeme nájsť aj v plazminogéne, protrombíne, tkanivovom aktivátore plazminogénu a v iných proteázach. Lipoproteín(a) obsahuje 11 variantov kringlov, 1 - 10 varianta kringla je podobná kringlu IV. plazminogénu, a 11 varianta kringla je z 85 % homológna s kringlom V. plazminogénu. Desať variantov kringlov popisujeme ako kringle IV

typ 1 - 10 (KIV-1 - KIV10) [35, 38], pričom kringle IV typ 1 a 3 – 10 existujú iba v jednej kópii (Obr. 2).

Kringle IV typ 2 (KIV-2) je u človeka prítomný v rôznych počtoch opakovaní (1 - 40x) viac ako 30 alél génu *LPA* (Obr. 3), čo spôsobuje rôznu veľkosť apolipoproteínu(a) - Lp(a) [10, 30].

Figure 2 Lp (a): structure, regulation and impact on diseases (source: Reyes-Soffer et al., 2022)

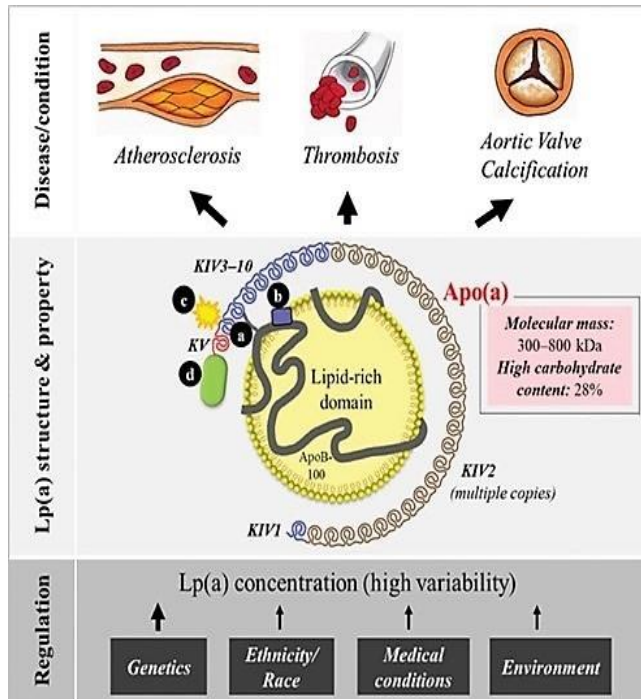
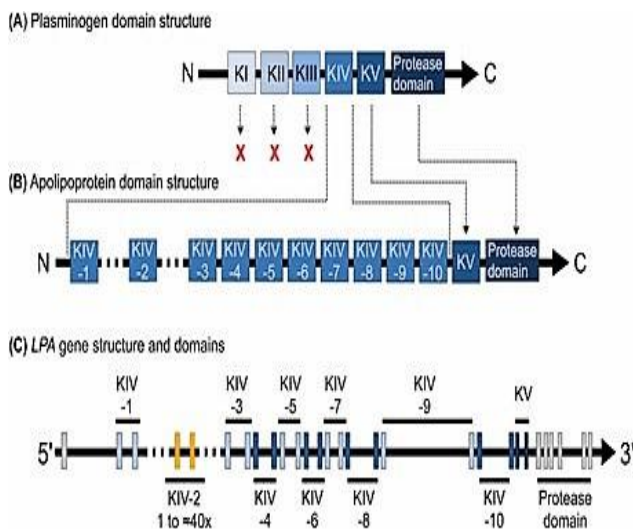


Figure 3 Evolution of the LPA gene (source: Coassin&Kronenberg, 2022)



Apolipoproteín(a) je kódovaný *LPA* génom [9] o veľkosti > 130 kb nachádzajúci sa na 6. chromozóme [9].

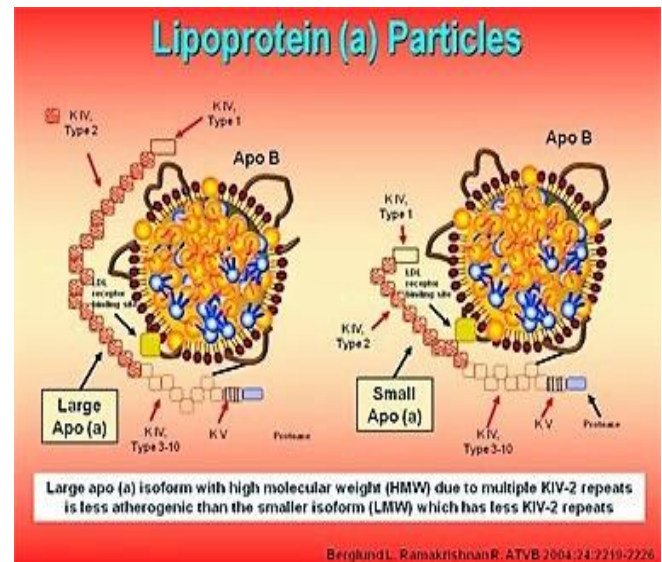
Metabolizmus a funkcie lipoproteínu(a)

Apo(a) častica tvoriaca lipoproteín(a) je syntetizovaná v hepatocytoch a jej množstvo je závislé od jej produkcie, pričom je individuálne u každého jedinca [38].

Kringle s väčšou dĺžkou (Obr. 4), ktoré vytvárajú väčšie izofomy apo(a) prechádzajú v endoplazmatickom

retikule mnohými zmenami a počas transportu z endoplazmatického retikula sú viac zadržované a preto spôsobujú nižšie plazmatické koncentrácie Lp(a) u človeka [12].

Figure 4 Lipoprotein(a) particles (source: Enas et al., 2019)



Kringle s kratšou dĺžkou sú rýchlejšie prenesené z endoplazmatického retikula do Golgiho komplexu, kde dochádza k ich ďalšiemu spracovaniu a syntetizovaniu malej izofomy apo(a), ktorá je neskôr prenesená na povrch hepatocytu, kde spolu s apo B-100 vytvára Lp(a). Kratšie formy kringle sú zodpovedné za zvýšenú plazmatickú koncentráciu Lp(a) u človeka [12].

Vylučovanie Lp(a) z organizmu zabezpečujú obličky, v ktorých bol objavený artério-venózný gradient v hladinách Lp(a) obličkových tepien a žíl, a preto u pacientov s poruchami funkcie obličiek dochádza k zvýšeniu hladiny Lp(a) [14].

Lipoproteín (a) pôsobí ako vychytávač nahromadených a nepotrebných lipidov, ktorý je schopný ich poskytnúť na ďalšie spracovanie v procese reparácie tkanív [33].

Proces aterogenézy a lipoproteín(a)

Klinická štúdia z roku 2020 zistila existenciu asociácie medzi vysokými hodnotami Lp(a) a zvýšeným objemom aterosklerotického plaku v koronárnych cievach [22].

V klinickej štúdii bolo potvrdené, že u chorých s postihnutím koronárnych artérií a zvýšenou plazmatickou koncentráciou Lp(a) dochádza k rozširovaniu nekrotického jadra aterosklerotického plaku ciev (Obr. 5) [24].

Klinická štúdia z roku 2022 poukázala na využitie CT angiografie (Obr. 6) pri zisťovaní rozvoja aterosklerotického plaku, ktorý je asociovaný s vysokými plazmatickými hladinami Lp(a) [42].

Figure 5 Lipoprotein(a) is associated with adverse plaque progression (source: Kaiser et al., 2022)

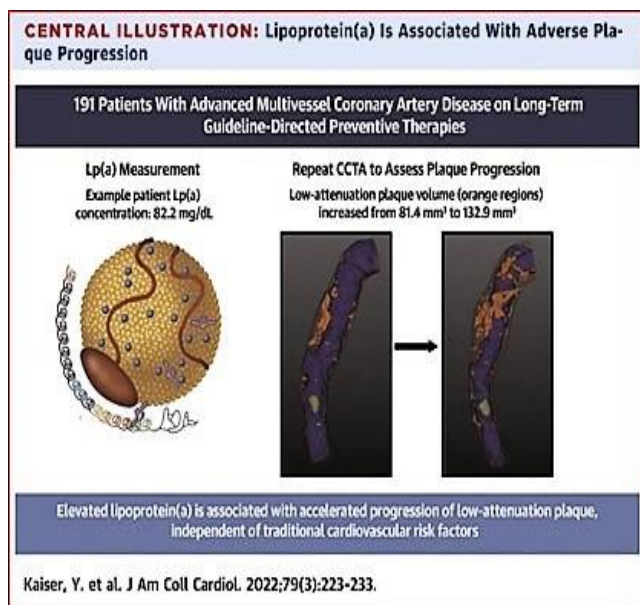
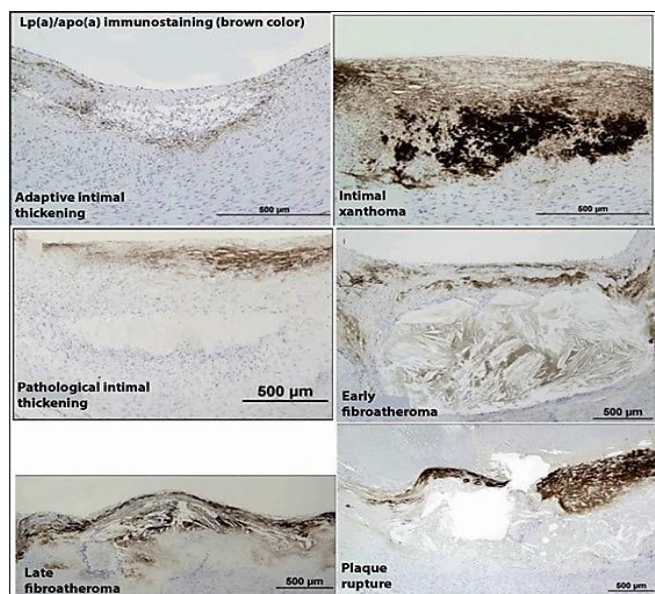


Figure 6 CT angiography of atherosclerotic plaque (source: Tsimikas&Narula, 2022)



Lipoproteín(a) a vplyv na kardiovaskulárne ochorenia

Enas uvádza, že zvýšená plazmatická koncentrácia lipoproteínu(a) tiež nazývaná hyperlipoproteinémia(a) je geneticky podmieneným rizikovým faktorom kardiovaskulárnych ochorení [12]. V roku 2018 Americký Národný Inštitút pre ochorenia srdca, pľúc a krvi (NHLBI) uviedol, že odhadom 1.4 milióna ľudí na svete má hodnoty Lp(a) > 50 mg/dl (125 nmol/l) [41]. MR štúdie u ľudí zistili, že Lp(a) je primárne geneticky determinovaný rizikový faktor kardiovaskulárnych ochorení, infarktu myokardu, ischemickej cievnej mozgovej príhody, periférnych ochorení ciev a aortálnej stenózy [27].

Cegla uvádza, že na základe hodnoty plazmatickej koncentrácie Lp(a) poznáme štyri stupne kardiovaskulárneho rizika: nízke: 32 - 90 nmol/L, stredné: 90 - 200 nmol/L, vysoké: 200 - 400 nmol/L a veľmi vysoké: > 400

nmol/L [6]. Lp(a) pôsobí ako rizikový faktor kardiovaskulárnych ochorení zapojením sa do rozvoja procesu zápalu cievnej steny [43], aterogenézy, kalcifikácie koronárnych artérií, mitrálnej chlopne a hrudnej aorty [16] a trombofilného stavu [28].

V česko-slovenských podmienkach sa za rizikový faktor koronárneho ochorenia považuje plazmatická koncentrácia Lp(a) > 75 nmol/l alebo 0,3 g·L⁻¹, hodnota > 0,5 g·L⁻¹ je veľmi riziková, pričom normálna plazmatická koncentrácia Lp(a) je v referenčnom intervale 0 - 0,3 g·L⁻¹ u muža alebo ženy (ikem.cz; medirex.sk, 2023).

Možnosti ovplyvnenia hladiny lipoproteínu(a)

Bambauer už v roku 1996 napísal, že aferéza je terapeutická metóda, ktorá znižuje plazmatickú hladinu Lp(a) rovnakým princípom ako pri LDL-aferéze [1]. Waldmann&Parhofer uvádzajú, že jednorazová aferéza môže akútne znížiť plazmatickú koncentráciu Lp(a) o 60 - 75 % a pravidelná aferéza spôsobuje pokles Lp(a) o 25 - 40 % [45].

Navarese v roku 2015 publikoval štúdiu s novou liekovou skupinou inhibítorov PCSK9, ktorá metaanalýzou potvrdila u 6566 pacientov 26 % zníženie plazmatickej koncentrácie Lp(a) po podávaní spomínaných liečiv [32].

Cibičková uvádza, že v súčasnosti sú registrované dve molekuly inhibítorov PCSK9, alirokumab (Praluent) a evolokumab (Repatha), čím došlo k praktickému rozšíreniu možností hypolipidemickej liečby o biologickú terapiu. Alirokumab je vyrábaný v dávkach 75 mg a 150 mg, pričom primárne je alirokumab indikovaný v dávke 75 mg s.c. jedenkrát za dva týždne [7].

Viney v roku 2016 popísal novú skupinu farmakoterapie – antisense oligonukleotid RNA – antisense apo(a) RNA liečbu, ktorú vyvíja firma Ionis Pharmaceuticals - preparát IONIS-APO(a)LRx, ktorý je aplikovaný subkutánne 1-krát týždenne. Druhá fáza klinického skúšania lieku zistila u sledovaných pacientov 66 - 92 % redukciu plazmatickej hladiny Lp(a) [44].

Trent a Leslie v decembri 2022 opísali dve nové triedy RNA-cielených terapeutík: jednovláknové antisense oligonukleotidy (ASOs) a malé interferujúce RNA (siRNA) [39].

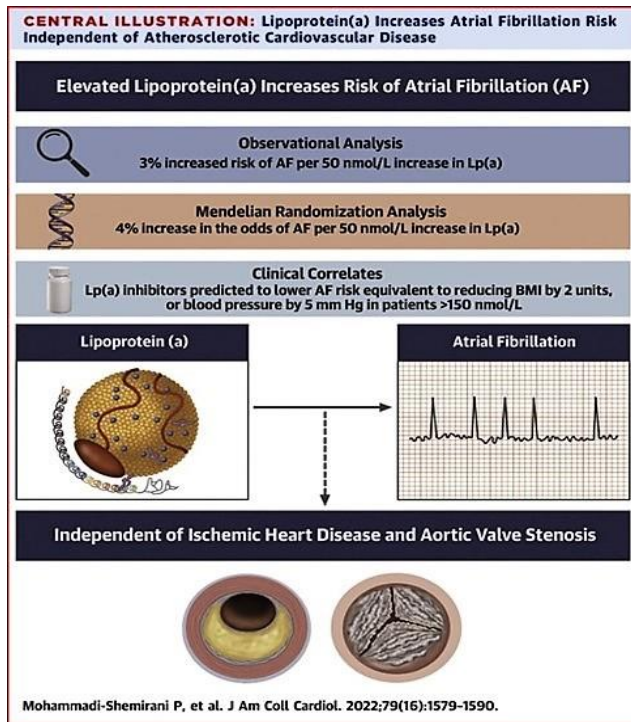
Klinické praktické odporúčenia – clinical practice guidelines

Viacere lekárske odborné spoločnosti prijali klinické praktické odporúčenia pre manažment lipoproteínu(a). Významné kardiovaskulárne riziko pre pacientov predstavuje plazmatická koncentrácia Lp(a) > 50 mg/dL alebo 105nmol/L [18, 29]. Konsensus EAS (European Atherosclerosis Asociation) odporúča detegovanie plazmatickej koncentrácie Lp(a) u pacientov s vysokým rizikom kardiovaskulárnych ochorení alebo pozitívnou rodinnou anamnézou predčasnej manifestácie ICHS alebo u chorých s vysokou hodnotou Lp(a) a neodporúča plošné zisťovanie hladín Lp(a) v populácii. V spomínanej skupine pacientov je vysoké riziko rozvoja aterosklerotických foriem kardiovaskulárnych ochorení a z uvedeného dôvodu by mala byť u nich indikovaná intenzívna terapia ovplyvniteľných rizikových faktorov [5, 47].

Lipoprotein(a) - možný biomarker predikcie fibrilácie predsiení

Klinická observačná a mendelovská randomizačná štúdia z roku 2022 priniesla závery, že lipoprotein(a) je potenciálnym kauzálnym mediátorom vo vývoji fibrilácie predsiení nezávislým od progresie aterosklerózy (Tab. 1) [31]. Garg v roku 2020 vo svojej multietnickej štúdii s 6 814 pacientami s fibriláciou predsiení a plazmatickou koncentráciou Lp(a) > 30 mg/dL zistil, že zvýšené hladiny Lp(a) boli spojené s nižšou incidenciou fibrilácie predsiení [15].

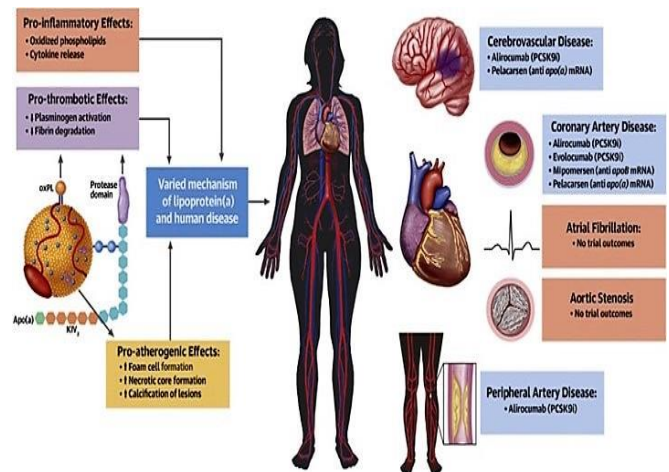
Table 1 Lp(a) – risk factor atrial fibrillation
(source: Mohammadi-Shemmirani et al., 2022)



Autori štúdie uvádzajú, že Lp(a) má prozápalový efekt ovplyvňujúci remodeláciu a prenos elektrického signálu v srdcovej predsieni (Obr. 7). V spomínanej štúdii bolo zistené, že liečba vysokých hladín Lp(a) pelacarsenom, ktorý redukuje koncentráciu Lp(a) o 80 %, by mohla znížiť riziko vzniku fibrilácie predsiení o 8 %, z čoho vyplýva, že lipoprotein(a) by sme mohli považovať za rizikový faktor predikcie FiP [25].

Jiang a kol. vo svojej multivariabilnej mendelovskej randomizačnej štúdii, publikovanej v roku 2021, v ktorej sa zúčastnilo 1 030 836 pacientov uviedol, že spomínaná štúdia podáva silný dôkaz o tom, že vysoké plazmatické koncentrácie lipoproteínu(a) zvyšujú riziko incidence fibrilácie predsiení [23]. Klinická štúdia Wen-Jia s kolektívom spolupracovníkov z roku 2016 so 679 pacientami medzi prvými preukázala, že chorí s fibriláciou predsiení mali zvýšené plazmatické hodnoty lipoproteínu(a) [46].

Figure 7 Multifactorial effects of Lp(a)
(source: Kim&Khandelwal, 2022)



Cieľ práce

Cieľom predkladanej štúdie bolo pokúsiť sa zistiť predikčnú hodnotu plazmatickej koncentrácie lipoproteínu (a) k incidencii fibrilácie predsiení a podať prehľad o Lp(a).

Súbor a metódy

Údaje uvedenej observačnej retrospektívnej štúdie boli získané zo zdravotnej dokumentácie pacientov kardiologickej ambulancie v rámci pod štúdie pre klinický výskum: „Prevencia cievnnej mozgovej príhody u pacientov s asymptomatickou paroxyzmálnou fibriláciou predsiení. Vo vzorke 377 starších pacientov (65 - 89 rokov; 189 mužov a 188 žien) sme zisťovali výskyt fibrilácie predsiení dokumentovaný na 12-zvodovom EKG a plazmatickú koncentráciu lipoproteínu(a) imunoturbidimetrickou metódou firmy Randox Lp(a).

Inklúzne kritéria štúdie:

1. Vek > 65 rokov
2. Pacienti vyšetrení na kardiologickej ambulancii v období jedného roka
3. Dokumentovaná hodnota plazmatickej koncentrácie lipoproteínu(a) a prítomnosti/ neprítomnosti fibrilácie predsiení na EKG
4. Lp(a) pozitivita = plazmatická koncentrácia Lp(a) $\geq 0,9 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ (na podklade 2 klinicky randomizovaných/placebom kontrolovaných morbidno-mortalitných štúdií) [8, 26].

Exklúzne kritéria štúdie:

1. Terapia niacinom $\geq 2000 \text{ mg/ deň}$ (v období 3 mesiace pred zaradením do štúdie)
2. Liečba PCSK9i (12 týždňov pred zaradením do štúdie)
3. Terapia aferézou alebo plánovaná aferéza
4. Chronické srdcové zlyhávanie NYHA II

Bola vyšetrená skupina 377 starších pacientov (vo veku 65 - 89 rokov), z ktorých bolo 189 mužov a 188 žien. Fibrilácia predsiení bola diagnostikovaná štandardným 12-zvodovým EKG (neprítomnosť P vlny a nepravidelný R-R interval). Plazmatická koncentrácia Lp(a) bolo zisťovaná

imunoturbidimetrickou metódou firmy Randox Lp(a) na automatickom analyzátoře Daytona (UK).

Štatistická analýza

Pri štatistickom spracovaní dát sme použili program Medicalc, verzia 20 a hodnotili sme sumárnu štatistiku (priemer, smerodajná odchýlka, medián a index spoľahlivosti), rozloženie hodnôt D'Augustino-Pearsonovým testom, t-testom rozdiely medzi parametrami s normálnym rozložením hodnôt, vzájomné vzťahy medzi číselnými parametrami Pearsonovou regresnou analýzou a súvislosti medzi kategorickými a číselnými parametrami chí-kvadrát testom.

Signifikantné boli výsledky s pravdepodobnosťou náhody $p < 0,05$, pri využití regresnej analýzy štatisticky významné výsledky s hodnotou korelačného koeficientu $r < 0,2$ boli hodnotené ako biologicky a klinicky nevýznamné.

Výsledky

Základnú charakteristiku vyšetrennej skupiny pacientov rozdelených podľa hodnôt Lp(a) ukazuje tabuľka 2. Z celkového počtu 377 sledovaných malo 245 pacientov (65 %) plazmatickú koncentráciu Lp(a) $< 0,90 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ (čo je v súlade s anglosaskými literárnymi zdrojmi a zodpovedá hodnote 90 mg/dL) oproti jednej tretine vyšetrených (132) s hodnotou Lp(a) $> 0,90 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$.

Table 2 Basic characteristics of the examined group

	Whole file N = 377	Lp(a) $< 0,90 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ N = 245	Lp(a) $> 0,90 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ N = 132
Men/Women Count %	189/188 49.9/50.1	142/103 58.0/42.0	47/85 35.6/64.4
Age, Years Average, SD Min - Max	73.1 \pm 4.77 65 - 88	73.9 \pm 6.2 65 - 81	71.8 \pm 5.60 65 - 88

Signifikantný ($p < 0,001$) rozdiel sme zistili vo výskyte nízkych a vysokých hodnôt Lp(a) u mužov a žien (priemerné hodnoty, medián, výskyt hodnôt pod a nad $0,9 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$), 75,1 % mužov malo hodnoty Lp(a) $< 0,9 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ a u 44,2% žien sme zistili hodnoty Lp(a) $> 0,9 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ (Tab. 3).

Table 3 Results by gender

	Men	Women	Difference
Age, Years Average, SD Min - Max	72.9 \pm 4.4 65 - 86	73.4 \pm 5.0 65 - 88	n.s.
Lp(a) $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ Average Median 95 % Confidence limit	0,49 ; 0,16 0.11- 0.28	0,77 ; 0,69 0.34 - 0.94	$p < 0.0001$
Lp(a) $< a > 0,9 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}\%$	142/47 75.1/24.9	103/85 54.8/44.2	

Výskyt fibrilácie predsiení (FiP) je uvedený v tabuľke 4 a bol hodnotený chí-kvadrát testom. U 68,4 % (258) pacientov sme zistili fibriláciu predsiení a oproti očakávaniu bol výskyt častejší (77,6 %) v skupine 190 pacientov s hodnotou Lp(a) $< 0,90 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$.

Table 4 Occurrence of atrial fibrillation in the examined group

	Whole file	Lp(a) $< 0.90 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$	Lp(a) $> 0.90 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$	Difference CHI-Square test
	YES/NO	YES/NO	YES/NO	
CAD Count, %	160/217 42.4/57.6	101/144 41.2/58.8	59/73 44.7/55.3	n.s.
AF Count, %	258/119 68.4/31.6	190/55 77.6/22.4	71/61 53.8/46.2	22.h74 $p < 0.001$

(AF = atrial fibrillation)

Analýzu vzťahu binárne hodnotených údajov (CAD a AF) ukazuje tabuľka (Tab. 5). Pri spomínanej analýze sme hodnotili súbežný výskyt koronárnej choroby srdca a fibrilácie predsiení oproti pacientom, ktorí z uvedených ochorení mali iba jednu alebo žiadnu pozitivitu. Uvedená analýza odhalila zvýšenú hodnotu Lp(a) u pacientov s fibriláciou predsiení, oproti chorým bez fibrilácie predsiení.

Table 5 Averages and medians of Lp(a) values depending on clinical indicators

	CAD YES/NO	AF YES/NO	CAD+AF/ CAD+AF/-CAD,-AF
Count	160/217	258/119	63/107*
Lp(a) Average	1.432/0.183	0.538/0.847	0.634/ 0.791
Lp(a) Median	1.300/0.100	0.190/0.538	0.300/ 0.820

CAD = coronary heart disease, AF = atrial fibrillation; Lp(a) $> 0,9 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$; *CAD+AF and without CAD and AF

Diskusia

Uvedená retrospektívna observačná štúdia poukázala na asociáciu plazmatických hodnôt Lp(a) $\geq 0,9 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ v súvislosti s výskytom fibrilácie predsiení. Výsledky našej štúdie boli ovplyvnené nižšie uvedenými limitáciami, avšak jej závery poukazujú na fakt, že Lp(a) by mohol zohrávať úlohu biomarkera v predikcii FiP, a preto je potrebné vidieť starších pacientov s Lp(a) $\geq 0,9 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ako chorých s možným výskytom fibrilácie predsiení.

Naša štúdia cielene považovala hodnoty Lp(a) $\geq 0,9 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ za zvýšené, z dôvodu ich zadefinovania ako primárneho inklúzneho kritéria v iných intervečných klinických štúdiách [20], pričom aj pacienti s plazmatickou koncentráciou Lp(a) v intervale od 0,3 - 0,7 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ sa nachádzajú vo zvýšenom kardiovaskulárnom riziku a možno riziku vzniku a progresie fibrilácie predsiení.

Mohammadi-Shemirani a kol. vo svojej klinickej štúdií, v ktorej analyzoval údaje viac ako 20 000 pacientov (UK Biobank data) zistil údajov vyše 20 000 zvýšený výskyt FiP o 3 % u pacientov s plazmatickou hladinou Lp(a) $> 50 \text{ nmol/dL}$ [31].

Zvýšené plazmatické koncentrácie Lp(a) sú známe svojou funkciou ako špecifického biomarkera v progresii koronárnej choroby srdca a aortálnej stenózy, avšak doteraz sa nevysvetlil jeho modifikujúci vplyv na FiP [2, 17]. Štúdie diagnostických postupov a kritérií vyšetrení fibrilácie

cie predsiení prináša aj v dnešnej dobre rôzne závery. Je možné sa len prikloniť k väčšine autorov a po preštudovaní dostupnej literatúry skonštatovať, že o špecifickom Lp(a) je možné uvažovať ako o možnom prediktore/biomarkery v súvislosti FiP.

Lipoprotein(a) ako biomarker má proaterogénny, pro-trombotický a prozápalový vplyv na srdce a z toho vyplývajúce negatívne účinky na ľavú predsieň srdca, v ktorej dochádza k štrukturálnym zmenám v zmysle hypertrofickéj kardiomyopatie vedúcej k rozvoju FiP [2, 4, 13, 34]. Objavenie mechanizmu, ktorým zvýšené hodnoty Lp(a) spôsobujú vznik FiP môže pomôcť k objaveniu novej terapie.

Záver

Korešpondujúc s publikovanými údajmi a odvolávajúc sa na štatisticky významné hodnoty je Lp(a) ≥ 90 mg/dL v súčasnosti skúmanou problematikou aj z pohľadu možnosti byť biomarkerom/prediktorom vzniku a rozvoja kardiovaskulárnych ochorení aortálnej stenózy a ischemickej cievnej mozgovej príhody. V súčasnosti na základe dostupných klinických údajov je vyšetrenie plazmatických koncentrácií Lp(a) vhodným parametrom k súčasnému lipidovému spektru.

Predložená observačná retrospektívna štúdia, podobne ako v literatúre dostupné štúdie, poukázala na význam vzťahu zvýšených plazmatických koncentrácií Lp(a) v súvislosti s výskytom fibrilácie predsiení a predstavila lipoprotein(a) ako možný biomarker/prediktor FiP.

Limitácie

Predložená štúdia na limitovanom počte pacientov mohla viesť k podhodnoteniu vplyvu Lp(a) ako možného biomarkera predikcie FiP.

Literatúra

1. Bambauer, R., Sciel, R., Keller, H. et al.: Low-density lipoprotein apheresis in the treatment of two patients with coronary heart disease and extremely elevated lipoprotein(a) levels. *Artif Organs*. 20, 1996, (4):340-43. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.1996.tb04456.x>.
2. Benjamin, E.J., Levy, D., Vaziri, S.M. et al.: Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. *JAMA* 271. 1994, (11):840-44.
3. Berg, K.A.: New serum type system in man: the Lp system. *Acta Patol Microbiol Scand*. 1963, (59):369-82. <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1963.tb01808.x>.
4. Bouchareb, R., Mahmut, A., Nsaibia, M.J. et al.: Autotaxin derived from lipoprotein(a) and valve interstitial cells promotes inflammation and mineralization of the aortic valve. *Circulation*. 132, 2015, (8):677-90. doi: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.115.016757.
5. Catapano, A.L., Daccord, M., Damato, E. et al.: How should public health recommendations address Lp (a) measurement, a causative risk factor for cardio-

- vascular disease (CDV)? *Atherosclerosis*. 349, 2022, 136-43. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.02.013>.
6. Cegla, J., France, M., Marcovina, S.M. et al.: Lp (a): When and how to measure it. *Ann Clin Biochem*. 58, 2021, (1):16-21. <https://doi.org/10.1177/ 0004563220968473>.
7. Cibičková, E.: Terapie alirokumabem – súčasne možnosti a kazuistika z praxe. *Svět praktické medicíny*. 2020, (1-2):47-8. ISSN 2694-8516.
8. Clarke, R., Peden, J.F., Hopewell, C. et al.: Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl Med*. 361, 2009, (26):2518-528. <https://doi.org/10.1056/ NEJmoa0902604>.
9. Coassin, S., Schonherr, S., Weissensteiner, H. et al.: A comprehensive map of single-base polymorphisms in the hypervariable LPA kringle IV type 2 copy number variation region [S]. *J Lipid Res*. 60, 2019, (1):186-99. <https://doi.org/10.1194/jlr.M090381>.
10. Coassin, S., Kronenberg, F.: Lipoprotein (a) beyond the kringle IV repeat polymorphism: The complexity of genetic variation in the LPA gene. *Atherosclerosis*. 349, 2022, 17-35. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.003>.
11. Dahlen, G., Ericson, C., Furberg, C. et al.: Studies on an extra pre-beta lipoprotein fraction. *Acta Med Scand Suppl*. 531, 1972, 5-29. ISSN 0365-463X.
12. Enas, E.A., Varkey, B., Dharmarajan, T.S. et al.: Lipoprotein (a): an independent, genetic, and causal factor for cardiovascular disease and acute myocardial infarction. *Indian Heart J*. 71, 2019, (2):99-112. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2019.03.004>.
13. Farkašová, E., Rašiová, M., Koščo, M., Petrášová, D. et al.: Biomarkery v etiopatogenéze aneurizmy brušnej aorty. *Ateroskleróza*. 26, 2022, (3-4):1747-752.
14. Frischmann, M.E., Kronenberg, F., Trenkwalder, E. et al.: In vivo turn-over study demonstrates diminished clearance of lipoprotein (a) in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 71, 2007, (10): 1036-1043. <https://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002131>.
15. Garg, P.K., Guan, W., Karger, A.B. et al.: Lp(a) (lipoprotein[a]) and risk for incident atrial fibrillation: Multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 13, 2020, (5):e008401. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCEP.120.008401>.
16. Garg, P.K., Guan, W., Karger, A.B. et al.: Lipoprotein (a) and risk for calcification of the coronary arteries, mitral valve, and thoracic aorta: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 15, 2021, (2):154-60. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2020.06.002>.
17. Greve, A.M., Gerds, E., Boman, K. et al.: Prognostic importance of atrial fibrillation in asymptomatic

- aortic stenosis: the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis study. *Int J Cardiol.* 166, 2013, (1):72-6.
18. Grundy, S.M., Stoke, N.J., Baley, C. et al.: AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American college of Cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 73, 2019, (24):3168-209. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2018.11.002>.
 19. Hixon, J.E., Britten, M.L., Manis, G.S. et al.: Apolipoprotein (a) isoform result from size differences in apo (a) mRNA in baboons. *J Biol Chem.* 264, 1989, (11):6013-6016. [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(18\)83303-8/pdf](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(18)83303-8/pdf).
 20. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04023552>.
 21. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05581303>.
 22. Huded, Ch.P., Nishant, P.S., Puri, R. et al.: Association of Serum Lipoprotein (a) Levels and Coronary Atheroma Volume by Intravascular Ultrasound. *J Am Heart Assoc.* 9, 2020, (23): e018023. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018023>.
 23. Jiang, Q., Qin, D., Yang, L. et al.: Causal effects of plasma lipids on the risk of atrial fibrillation. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 31, 2021, (5):1569-578. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.02.011>.
 24. Kaiser, Y., Daghem, M., Tzolos, E. et al.: Association of lipoprotein (a) with atherosclerotic plaque progression. *J Am Coll Cardiol.* 79, 2022, (3):223-33. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.10.044>.
 25. Kim, D.S., Khandelwal, A.: Lipoprotein (a) and incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 79, 2022, (16):1591-593. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.026>.
 26. Kronenberg, F.: Human genetics and the causal role of lipoprotein(a) for various diseases. *Cardiovasc Drugs Ther.* 30, 2016, 87-100. <https://dx.doi.org/10.1007/s10557-016-6648-3>.
 27. Lamina, C.: Mendelian randomization: Principles and its use in Lp (a) research. *Atherosclerosis.* 349, 2022, 36-41. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.013>.
 28. Lau, F.D., Giugliano, R.P.: Lipoprotein (a) and its significance in cardiovascular disease. A review. *JAMA Cardiol.* 7, 2022, (7):760-69. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.0987>.
 29. Mach, F., Baigent, C., Catapano, A.L. et al.: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the Task Force for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 41, 2020, (1):111-88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
 30. Maio, S.D., Gruneis, R., Streiter, G. et al.: Investigation of nonsense mutation located in the complex KIV-2 copy number variation region of apolipoprotein (a) in 10,910 individuals. *Genome Med.* 12, 2020, (1):74. <https://doi.org/10.1186/s13073-020-00771-0>.
 31. Mohammadi-Shemirani, P., CHong, M., Narula, S. et al.: Elevated lipoprotein (a) and risk of atrial fibrillation: An observational and mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol.* 79, 2022, (16):1579-590. <https://dx.doi.org/10.1016/J.jacc.2022.02.018>.
 32. Navarese, E.P., Kolodziejczak, M., Schulze, V. et al.: Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia. *Ann Intern Med.* 163, 2015, (1):40-51. <https://doi.org/10.7326/M14-2957>.
 33. Philips, M.L., Lembertas, A.V. et al.: Physical properties of recombinant apo (a) and its association with LDL to form an Lp (a)-like complex. *Biochemistry.* 32, 1993, (14):3722-728. <https://doi.org/10.1021/bi00065a026>.
 34. Porubän, T., Schusterová, I., Sieradzka, K.A. et al.: Význam sledovania echokardiografických parametrov pravej komory u pacientov s hypertrofickou kardiomyopatiou podstupujúcich alkoholovú septálnu abláciu. *Ateroskleróza.* 26, 2022, (3-4):1700-716.
 35. Reyes-Soffer, G., Ginsberg, H.N., Berglund, L. et al.: Lipoprotein (a): A genetically determined, causal, and prevalent risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease: A scientific statement from the American heart association. *Arterioscler, Thromb Vasc Biol.* 42, 2022, (1):e48-e60. <https://doi.org/10.1161/ATV.0000000000000147>.
 36. Sandholzer, C., Saha, N., Kark, J.D. et al.: Apo (a) isoforms predict risk for coronary heart disease. A study in six population. *Arterioscler Thromb.* 12, 1992, (10):1214-426. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.12.10.1214>.
 37. Seegers, W.H.: Basic enzymology of blood coagulation. *Thromb Diath Haemorrh.* 14, 1965, (1-2):213-28. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1654866>.
 38. Schmidt, K., Noureen, A., Kronenberg, F. et al.: Structure, function and genetics of lipoprotein (a). *J Lipid Res.* 57, 2016, (8):1339-359. <https://dx.doi.org/10.1194/jlr.R067314>.
 39. Trent, W., Leslie, Ch.: Recent lipoprotein (a) trials. *Curr Opin Lipidol.* 33, 2022, (6):301-308. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000856>.
 40. Tsimikas, S.: A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol.* 69, 2017, (6):692-711. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.042>.
 41. Tsimikas, S., Fazio, S., Ferdinand, K.C. et al.: NHLBI working group recommendations to reduce lipo-

- protein(a)-mediated risk of cardiovascular disease and aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 71, 2018, (2):177-92. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.014>.
42. Tsimikas, S., Narula, J.: Lipoprotein(a) and CT angiography: Novel insights into high-risk plaque progression. *J Am Coll Cardiol.* 79, 2022, (3):234-37. doi: 10.1016/j.jacc.2021.11.015.
43. Van der Valk, F.M., Bekkering, S., Kroon, J. et al.: Oxidized phospholipids on lipoprotein (a) elicit arterial wall inflammation and an inflammatory monocyte response in humans. *Circulation.* 134, 2016, (8):611-24. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.020838>.
44. Viney, N.J., van Capelleveen, J.C., Geary, R.S. et al.: Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein (a) in people with raised lipoprotein (a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet.* 388, 2016, (10057): 2239-253. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31009-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31009-1).
45. Waldmann, E., Parhofer, K.G.: Lipoprotein apheresis to treat elevated lipoprotein (a). *J Lipid Res.* 57, 2016, (10):1751-757. <https://doi.org/10.1194/Jlr.R056549>.
46. Wen-Jia, L., Ming-Hong, L., Rui, Y. et al.: The prospective effect of lipoprotein (a) on new-onset atrial fibrillation in patients with chronic heart failure. *Int J Clin Exp Med.* 9, 2016, (9): 18316-8323. <https://e-century.us/files/ijcem/9/9/ijcem0031181.pdf>.
47. Zlatohlávek, L.: Update role Lp(a) při určení kardiovaskulárního rizika a možnosti jeho ovlivnění. *Kardiol Rev Int Med.* 21, 2019, (2):65-69. ISSN 2336-288x.

LIPOPROTEIN(a) – POSSIBLE PREDICTOR/ BIOMARKER OF ATRIAL FIBRILLATION

Kalanin P.

Introduction Lipoprotein(a) [Lp(a)] is currently characterized as a risk factor for the development of cardiovascular diseases, but its predictive value as an independent factor in relation to atrial fibrillation has not yet been sufficiently clarified.

Aim The aim of the presented work is to try to find the predictive value of Lp(a) in relation to the occurrence of atrial fibrillation. The work also provides an overview of Lp(a).

Materials and methods The data of this observational retrospective study were obtained from the medical documentation of patients of the cardiology outpatient clinic as part of a clinical research substudy: „Prevention of stroke in patients with asymptomatic paroxysmal atrial fibrillation“. In a sample of 377 elderly patients (65 - 89 years; 189 men and 188 women), we determined the incidence of atrial fibrillation documented on a 12-lead ECG and measured the plasma Lp(a) concentration using the Randox Lp(a) immunoturbidimetric method.

Results In the monitored one-year period (2022), we analyzed 377 patients in the cardiology clinic based on the inclusion criteria. The results of this study confirm the association between plasma Lp(a) values $> 0,9 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ and the incidence of atrial fibrillation.

Conclusion Our observational study found a correlation between an increased plasma Lp(a) concentration and the incidence of atrial fibrillation and provided information about Lp(a) as a putative biomarker/ predictor of atrial fibrillation.

Key words: lipoprotein(a), atrial fibrillation, biomarker/ predictor, atherosclerosis, elderly

Práca bola riešená v rámci výskumnej úlohy č. 3810/2017 „Prevencia cievnej mozgovej príhody u pacientov s asymptomatickou paroxyzmálnou fibriláciou predsiení“.

Autor nemá potencionálny konflikt záujmov.

prof. MUDr. PhDr. Peter Kalanin, PhD.
Klinika všeobecného lekárstva UPJŠ LF a Nemocnice AGEL Košice-Šaca
Lúčna 57, 040 15 Košice-Šaca
E-mail: peter.kalanin@upjs.sk