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

Kas yra lipoproteinas (a) ir kokia jo reikšmė kardiologijoje

Augustė Kručaitė[1], Egidija Rinkūnienė[1,2], Jolita Badarienė[1,2]

[1]Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas
Vilnius University Faculty of Medicine
[2]Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Kardiologijos ir angiologijos centras
Center of Cardiology and Angiology, Vilnius University Hospital Santaros Clinics
El. paštas: augustekrucaite@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. Lipoproteiną (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 veiksniu. 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 stenoze, 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 veiksniu sirgti širdies ir kraujagyslių ligomis, didelė Lp(a) koncentracija didina riziką sirgti aterosklerozine širdies kraujagyslių liga, miokardo infarktu, insultu, aortos vožtuvo stenoze, širdies nepakankamumu, periferine arterijų liga, o maža jo koncentracija siejama su padidėjusia rizika sirgti II tipo cukriniu diabetu.

Reikšminiai žodžiai: lipoproteinas (a), lipoproteinai, apolipoproteinai.

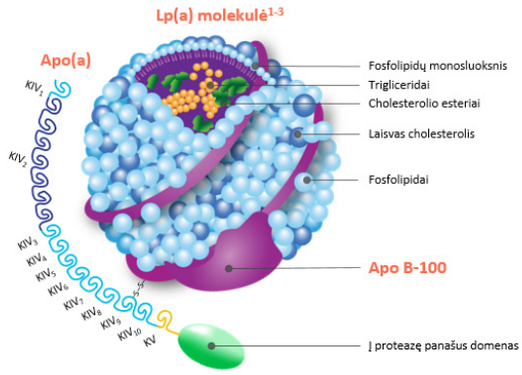
ĮVADAS

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 veiksniu labiau susidomėta tik po dešimtmečio, pastaruoju metu daugėja publikacijų, nagrinėjančių galimą jo poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai [1, 3]. Lp(a) yra unikalus kepenyse sintetinamas lipoproteinas, panašus į mažo tankio lipoproteinus (MTL), tačiau jis yra išskirtinis tuo, kad prie jo kovalentiškai yra prisijungęs papildomas apolipoproteinas (a) (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 į 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 lipoproteiną (a) dengia paprastų fosfolipidų, laisvojo cholesterolio ir apolipoproteinų



Pav. Lp(a) struktūra
Fig. The structure of Lp(a)

sluoksnis, o branduolį sudaro trigliceridai ir esterifikuotas cholesterolis [1, 7].

Funkcija

Šiuo metu nėra iki galo aišku, kokia yra Lp(a) fiziologinė funkcija [2, 5, 6]. Lp(a) dalelės komponentai ir struktūrinis jo panašumas į plazminogeną leidžia daryti prielaidą, kad jis gali modifikuoti cholesterolio pernašą ir lėtinti fibrinolizę [1, 2, 8]. Kita hipotezė – fiziologiškai Lp(a) gali dalyvauti kraujo krešėjimo arba žaizdų gijimo procese [2]. Lp(a) yra atpažįstamas įvairių makromolekulių ir receptorių, prisijungia prie endotelio ir lygiųjų raumenų ląstelių taip daug kartų sustiprindamas neutrofilų išskiriamą baltymą – defensiną, kuris yra atsakingas už imuninių reakcijų skatinimą [2, 5].

Sintezė

Apo(a) sintetinamas tik kepenyse, o kiek jo gaminama, priklauso nuo LPA geno [1, 6]. Apo(a) sintezės greitis hepatocituose atvirkščiai proporcingas Apo(a) dydžiui, todėl mažesnės molekulinės masės apo(a) izoformų turinčių asmenų Lp(a) koncentracija plazmoje paprastai būna didesnė, o Lp(a) koncentracijos skirtumus tarp žmonių lemia gamybos greitis [3, 6]. Dauguma autorių sutaria, kad Lp(a) susidaro hepatocitų ląstelių membranos paviršiuje, tačiau kiti autoriai siūlo neatmesti tikimybės, kad tai gali vykti ir kraujo plazmoje [1, 2].

Metabolizmas

Lp(a) katabolizmas nepriklauso nuo veikiančio MTL receptoriaus [1, 2]. Remiantis anksčiau atliktais tyrimais nustatyta, jog inkstai yra svarbi Lp(a) metabolizmo dalis, o sergant inkstų ligomis sutrinka jo pašalinimas [2, 6]. Sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis didina Lp(a) koncentraciją kraujo plazmoje, nes inkstai turi specifinę gebą surišti Lp(a) [1, 6].

Genetika

Lp(a) koncentracijai nedaug įtakos gali turėti amžius, lytis, badavimas, uždegiminiai procesai ir tokie gyvenimo būdo veiksniai, kaip mityba ar fizinis aktyvumas, tačiau už 90 % koncentracijos svyravimų yra atsakingi genai [2, 5, 10, 11]. Lp(a) koncentraciją plazmoje daugiausia lemia LPA genas [1, 6, 8, 10, 11]. Šis genas išsivystė iš plazminogeno geno (PLG), kurio sudėtyje yra penki tipai K domenų (KI-KV) ir proteazės domenas [11]. KIV dėl mutacijų išsiplėtė ir išsiskyrė į 10 skirtingų tipų [11]. Vienas iš tų tipų, KIV-2 domenas, gali turėti nuo vienos iki >40 kopijų viename alelyje [1, 2, 11]. Nors iki šiol nenustatyta tiksli KIV-2 KSV funkcija, tačiau žinoma, kad K domenai sąveikauja su kitais baltymais – KIV-2 KSV yra verčiama į mRNA ir transkribuojama į apo(a) izoformas, kurios kovalentiškai jungiasi su MTL apoB, sudarydamos dviejų Lp(a) kompleksą [2, 11, 12]. Rasta atvirkštinė koreliacija tarp apo(a) izoformos dydžio, KIV-2 pasikartojimų skaičiaus ir Lp(a) koncentracijos – esant nedideliam KIV-2 pasikartojimų skaičiui susidaro mažesnė apo(a) izoforma ir nustatoma didesnė Lp(a) koncentracija [5, 11, 12].

Savybės

Lp(a) atlieka patogenetinį vaidmenį formuojantis aterosklerozei ir trombozei – kraujo krešėjimo procese Lp(a) yra plazminogeno, kuris tirpdo fibrino krešulius, priešininkas [1, 5, 8, 10]. Jie konkuruoja dėl prisijungimo vietų endotelio ląstelėse, taip užblokuojamas plazmino susidarymas – slopinama fibrinolizė, o ant kraujagyslių sienelių dėl proaterogeninio Lp(a) poveikio ir gebėjimo kauptis arterijų intimoje susidaro nuosėdos [1–3, 5, 6, 8, 10]. Lp(a) dėl fibrinolizinių mechanizmų slopinimo taip pat pasižymi ir protrombociniu poveikiu [1, 3, 5, 6]. Lp(a) gali skatinti uždegimą, indukuodamas uždegiminius citokinus, o neseniai atlikti tyrimai parodė, kad jis yra ir pagrindinis oksiduotų fosfolipidų (OxPL) nešiklis plazmoje [5, 6, 10]. Visgi sutartinai teigiama, kad Lp(a) koncentracija neturi įtakos venų trombozės ar venų trombinės embolijos rizikai vertinti [2, 8].

Klinikinė reikšmė

Lipoproteinas (a) yra glaudžiai susijęs su aterosklerozine širdies kraujagyslių liga (AŠKL) ir jau seniai yra laikomas kardiovaskulinės rizikos veiksniu [1–3, 5, 6, 8, 10]. Epidemiologiniai ir genetiniai duomenys patvirtino, kad Lp(a) yra nepriklausomas aterosklerozinės širdies kraujagyslių ligos, insulto ir kalcifikuotos aortos vožtuvo stenozės rizikos veiksnys [3, 7, 9]. Didesnė nei 30 mg/dl arba 75 nmol/l Lp(a) koncentracija didina riziką sirgti šiomis ligomis:

- aterosklerozine širdies kraujagyslių liga,
- miokardo infarktu,
- insultu,
- aortos vožtuvo stenoze,
- širdies nepakankamumu,
- periferine arterijų liga [5, 6, 8–10, 12].

1 lentelė. Kardiovaskulinės rizikos padidėjimas esant didesnei nei 30 mg/dl arba 75 nmol/l Lp(a) koncentracijai
Table 1. Increase in cardiovascular risk, when Lp(a) cocentrations are above 30 mg/dl or 75 nmol/l

AŠKL/klinikinės baigtys	Rizikos padidėjimas
Miokardo infarktas	3–4 kartus
Aortos stenozė	3 kartus
Širdies vainikinių arterijų liga	5 kartus
Širdies nepakankamumas	2 kartus
Mirštamumas nuo širdies ir kraujagyslių ligų	1,5 karto
Bendrasis mirštamumas	1,2 karto

Mažesnė nei 30 mg/dl (61,5 nmol/l) lipoproteino (a) koncentracija yra paradoksaliai susijusi su 20 % padidėjusia rizika susirgti 2 tipo cukriniu diabetu (2 tipo CD) [2, 5]. Ši rizika padidėja tik esant labai mažai lipoproteino (a) koncentracijai (<10 mg/dl arba 18 nmol/l), o norint sumažinti širdies ir kraujagyslių ligų riziką išvengiant galimai padidėjusios 2 tipo CD rizikos užtenka Lp(a) koncentraciją sumažinti iki vidutinės (15–25 mg/dl arba 28,9–50,6 nmol/l) [2,]. Lp(a) nėra laikomas venų trombinės embolijos rizikos veiksniu, kadangi jis labiau skatina aterosklerozę, o ne trombozę [5].

Širdies ir kraujagyslių ligos

Kardiovaskulinių ligų rizika pagal Lp(a) reikšmes pateikiama 2 lentelėje.

2 lentelė. Kardiovaskulinių ligų rizika pagal Lp(a) reikšmes
Table 2. Risk of cardiovascular diseases based on Lp(a) values

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

Lp(a) laikomas nepriklausomu kardiovaskulinių ligų rizikos veiksniu tiek vyrams, tiek moterims [1, 5–7]. Lp(a) koncentracija >30 mg/dl (> 61,5 nmol/l) yra susijusi su padidėjusia kardiovaskulinių įvykių – miokardo infarkto, aortos vožtuvo stenozės, širdies nepakankamumo, insulto, periferinių arterijų ligos ir stambiųjų kraujagyslių aterosklerozės rizika [1, 5, 6, 9]. Lp(a) ribine verte rekomenduojama laikyti 30 mg/dl arba 61,5 nmol/l [1, 6, 7, 12]. Tačiau Lp(a) koncentracija, didesnė nei 50 mg/dl (>105 nmol/l), gali padidinti riziką susirgti aterosklerozine širdies kraujagyslių liga, net jei nėra kitų klasikinių rizikos veiksnių [1, 6]. Lp(a) koncentracijos padidėjimas >50 mg/dl (>105 nmol/l) gali padėti prognozuoti kardiovaskulinio įvykio riziką simptomų dar neturintiems pacientams [6, 10]. Padidėjęs Lp(a) (>50 mg/dl arba >105 nmol/l) ir MTL-C >3,5 mmol/l rodo 2,7 karto padidėjusią riziką susirgti ūminiu koronarinius sindromu, taip pat tai gali būti žymuo rizikai stratifikuoti [1, 10]. Lp(a) koncentracija, didesnė nei 50 mg/dl (>105 nmol/l), didina miokardo infarkto riziką 20 %, o koncentracijos sumažėjimas iki <50 mg/dl (<105 nmol/l) tiek pat procentų sumažina širdies ir kraujagyslių ligų pasikartojimo riziką [5, 10, 12].

Aortos vožtuvo kalcifikacija ir stenozė

Nustatyta Lp(a) sąsaja su aortos vožtuvo kalcifikacija ir stenoze, ir tai gali būti genetiškai nulemta arba atsirasti dėl lipidų koncentracijos sutrikimo ir Lp(a) kiekio padidėjimo [1, 5, 8]. Didesnė nei 50 mg/dl ar 105 nmol/l Lp(a) koncentracija kraujyje ir atitinkamas genotipas du tris kartus didina tiek aortos vožtuvo stenozės išsivystymo, tiek lengvos, vidutinio sunkumo ar labiau pažengusios ligos progresavimo riziką [1, 5]. Rastas genetinis lipoproteino (a) ryšys su šia liga patvirtina, kad aortos vožtuvo stenozės laipsnis didėja didėjant Lp(a) koncentracijai [1, 5].

IŠVADOS

1. Lipoproteinas (a) yra aterogeninis lipoproteinas, už kurio plazmos koncentraciją 90 % yra atsakingi genai.

2. Lp(a) koncentracijai nedaug įtakos gali turėti ir amžius, lytis, mityba ar fizinis aktyvumas.

3. Lp(a) atlieka svarbų vaidmenį formuojantis aterosklerozei ir trombozei.

4. Lp(a) yra glaudžiai susijęs su koronarine širdies liga ir yra laikomas nepriklausomu širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniu.

5. Didelė Lp(a) koncentracija didina riziką sirgti aterosklerozine širdies kraujagyslių liga, miokardo infarktu, insultu, aortos vožtuvo stenoze, širdies nepakankamumu, periferine arterijų liga, o maža jo koncentracija siejama su padidėjusia rizika sirgti 2 tipo cukriniu diabetu.

Gauta: 2023 04 26
Priimta spaudai: 2023 11 20

Summary

WHAT IS LIPOPROTEIN (A) AND WHAT IS ITS SIGNIFICANCE IN CARDIOLOGY

Augustė Kručaitė, Egidija Rinkūnienė, Jolita Badarienė

Aim of the study. To review the general characteristics, structure and significance of Lp(a) in modern cardiology.

Methods. Search for articles using the international database PubMed. Articles published in English in the last ten years (2013-2023) were selected.

Results. Lipoprotein (a) is a plasma macromolecular complex first described and discovered in 1963 by Norwegian physician Kåre Berg. The importance of Lp(a) as a risk factor for cardiovascular disease was only appreciated more than a decade later and now an increasing number of studies are currently being conducted to evaluate its impact on the development of events. Lp(a) is a spherical lipid-protein complex consisting of a lipoprotein particle with a protein-lipid composition quite similar to LDL, to which an additional apolipoprotein called apolipoprotein (a) and apoB-100 are covalently attached. Lipoprotein (a) is covered by a layer of simple phospholipids, free cholesterol and apoproteins, with a core of triglycerides and esterified cholesterol. Plasma Lp(a) levels are mainly determined by the LPA gene (~90%), with age, sex and lifestyle factors having a minor influence. Lp(a) plays a pathogenetic role in

atherosclerosis and thrombosis, and is strongly associated with heart disease caused by atherosclerosis and has long been considered a risk factor for cardiovascular disease. High levels of Lp(a) may increase the risk of cardiovascular diseases even in the absence of other classical risk factors. Lipoprotein(a) is associated with aortic valve stenosis, ischemic heart disease and peripheral artery disease.

Conclusions. A review of the literature suggests that lipoprotein (a) plays an important role in the development of atherosclerosis and thrombosis. It is an atherogenic lipoprotein whose plasma levels are 90% due to genetics, with age, gender, diet and physical activity having a minor influence. This lipoprotein is strongly associated with coronary heart disease and is considered an independent risk factor for cardiovascular disease, with high concentrations of Lp(a) increasing the risk of atherosclerotic cardiovascular disease, myocardial infarction, stroke, aortic valve stenosis, heart failure, peripheral arterial disease, while low concentrations of Lp(a) have been associated with an increased risk for type 2 diabetes mellitus.

Keywords: lipoprotein (a), lipoproteins, apolipoproteins.

LITERATŪRA

1. Mellwig KP, Vogt A. Lipoprotein(a). Clin Res Cardiol Suppl 2019; 14(Suppl 1): 1–4.
2. Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, Utermann G. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). J Lipid Res 2016; 57(8): 1339–59.
3. Cegla J, France M, Marcovina SM, Neely RDG. Lp(a): When and how to measure it. Ann Clin Biochem 2021; 58(1): 16–21.
4. Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease. Clinical Chemistry 2021; 67(1): 154–66.
5. Kronenberg F. Lipoprotein(a). Handb Exp Pharmacol 2022; 270: 201–32.
6. Marcovina SM, Albers JJ. Lipoprotein (a) measurements for clinical application. J Lipid Res 2016; 57(4): 526–37.
7. Gencer B, Kronenberg F, Stroes ES, Mach F. Lipoprotein(a): the revenant. EHJ 2017; 38(20): 1553–60.
8. Handle A, Viljoen A, Wierzbicki AS. Elevated Lipoprotein(a): Background, Current Insights and Future Potential Therapies. VHRM 2021; 17: 527–42.
9. Liu T, Yoon WS, Lee SR. Recent Updates of Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease. Chonnam Med J 2021; 57(1): 36–43.
10. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, Koschinsky ML, McNeal CJ, Nordestgaard BG, et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice. J Clin Lipodol 2019; 13(3): 374–92.
11. Nurmohamed NS, Kraaijenhof JM, Stroes ESG. Lp(a): a New Pathway to Target? Curr Atheroscler Rep 2022; 24(11): 831–8.
12. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. J Intern Med 2013; 273(1): 6–30.
13. 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; 42(1): e48–60.
14. 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; 139(12): 1472–82.