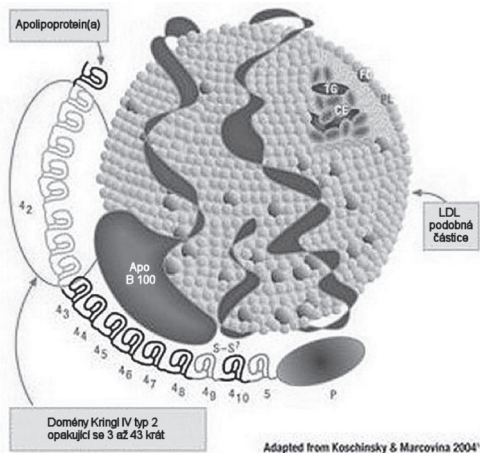


Lipoprotein (a) a novinky v jeho stanovení

Beňovská M., Bučková D.

Struktura

Lipoprotein(a) [Lp(a)] byl poprvé popsán Bergem v r. 1963. Jedná se o molekulu složenou z jádra podobného LDL, jehož apo B 100 je disulfidickým můstkem kovalentně navázáno na obal z apolipoproteinu (a). Apolipoprotein (a) [apo(a)], je ze 70 % homologem plazminogenu, s čímž souvisí i role Lp(a) v oblasti trombogeneze/fibrinolýzy. Apo(a) má u různých jedinců a ras výraznou délkovou variabilitu. Část apo(a) je tvořena doménami Kringle IV typu 2, které mají strukturu trojitě smyčky - viz obr. 1 (označeno kroužkem). Počet těchto domén je dán geneticky a je značně polymorfní; u různých jedinců může být od 3 do 43 těchto domén.



Obr. 1: Molekula lipoprotein(a)

Syntéza a odbourávání

Apo(a) se syntetizuje v játrech. Lp(a) vzniká v cytoplazmě, případně na povrchu hepatocytů. Množství cirkulujícího Lp(a) je dáno zejména jeho produkcí, degradace má menší vliv. Odbourávání probíhá v játrech, ledvinách, srdci a dalších orgánech a jsou při něm využívány receptory hrající roli v patogenезi aterosklerózy, především LDL-receptor related protein a VLDL receptor.

Ovlivnění hladiny Lp(a) a klinický význam

Koncentraci lipoprotein(a) je poměrně obtížné ovlivnit, z 90 % se na ní podílí genetický vliv. Lp(a) je pozitivní reaktant akutní fáze, k jeho zvýšení dochází

při zánětlivých a infekčních procesech. Při selhání jater se Lp(a) snižuje, při selhání ledvin naopak jeho koncentrace roste, stejně jako u hypotyreózy a v menopauze. Dietou se hladina lipoprotein(a) dle většiny pramenů nedá ovlivnit.

Lp(a) se podílí na aterosklerotickém postižení tepen a je spojen s tvorbou aterosklerotického plátu, ve kterém se hromadí. Vysoké koncentrace Lp(a) potenciálně zvyšují riziko ICHS, ischemického iktu a tromboembolické nemoci. Lipoprotein(a) hraje roli jako nezávislý rizikový faktor pro kardiovaskulární onemocnění. Vyšší riziko aterosklerózy, případně ischemického iktu je spojováno s koncentrací $>0,3$ g/l (>75 nmol/l).

Díky vazbě na receptory pro plazminogen se Lp(a) projevuje jako inhibitor fibrinolýzy a zvyšuje riziko trombogeneze. Fyziologicky pak má Lp(a) úlohu při reparaci a hojení ran. Popsány jsou i jeho anti-karcinogenní vlastnosti a některé studie naznačují i možnost, že vysoká koncentrace lipoprotein(a) ve stáří je spojena s dlouhověkostí.

Doporučení

Dle Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti z roku 2007 v České republice platí, že se riziko kardiovaskulárního onemocnění zvyšuje, je-li koncentrace Lp(a) $>0,3$ g/l. Z Guideline for Healthcare Professionals from AHA/ASA a z EAS Consensus panelu z roku 2010 vyplývá, že by se Lp(a) měl stanovovat u pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou, s hypercholesterolémií z genetických příčin, u pacientů se středním a vysokým rizikem KVO i přes hypolipidemickou léčbu a u pacientů s řadou rizikových faktorů.

Stanovení naopak není doporučeno v rámci primární prevence a u asymptomatických pacientů bez pozitivní rodinné anamnézy, u pacientů s nízkým kardiovaskulárním rizikem a při sledování efektu terapie. EAS Consensus panel z roku 2012 doporučuje stanovovat Lp(a) v nmol/l místo v g/l.

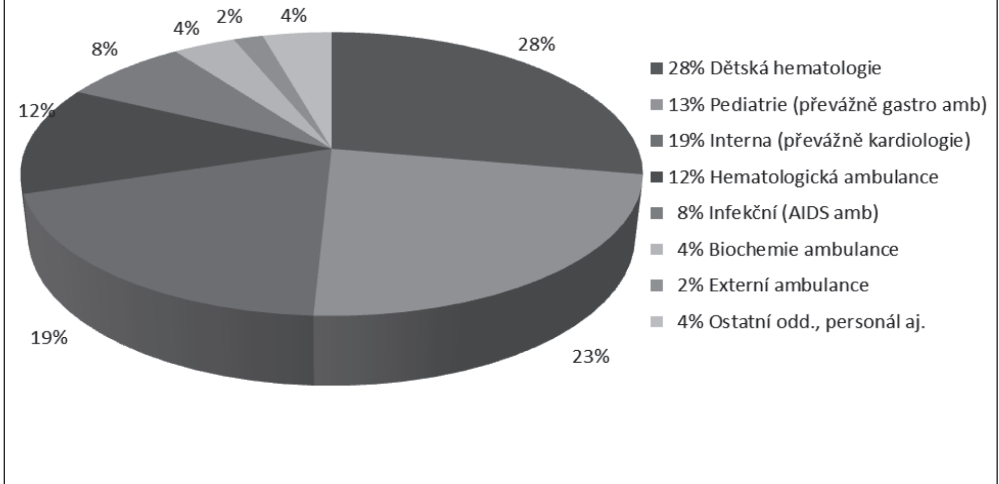
Léčba

Při léčbě hyperlipoproteinémie(a) kyselinou nikotinovou nebo kyselinou acetylsalicylovou lze dosáhnout snížení koncentrace o 20-30 %. Není vhodné léčit pouze izolovaně zvýšené Lp(a), léčba se doporučuje u pacientů s Lp(a) $>0,5$ g/l s dalšími kardiovaskulárními rizikovými faktory, zvýšeným LDL a sníženým HDL cholesterolem. Statiny mají jen malý efekt. Agresivní snížení LDL (pomocí aferézy) může vést ke snížení produkce Lp(a).

Stanovení Lp(a) na OKB FN Brno

Ke stanovení lipoprotein(a) se na OKB ve FN Brno již řadu let používají soupravy firmy Roche. Jedná se o imunoturbidimetrické stanovení využívající

Vyšetření Lp(a) 2005-2014 (6763 stanovení)



Obr. 2: Kliniky ordinující Lp(a) ve FN Brno

králíčí protilátku proti lidskému Lp(a) v posledních letech zesílené na latexových částicích. Od roku 2005 bylo provedeno téměř 7000 testů (viz obr. 2), více než polovina z nich u dětských pacientů. Vyšetření ordinovaná z interních klinik představují 42 %, z hematologie dalších 40 %. Lp(a) minimálně kolísá v čase, takže je u pacientů stanovováno většinou pouze jedenkrát.

Nová souprava Lp(a) Gen.2

Pro soupravy ke stanovení Lp(a) na trhu dlouho chyběla jednotná standardizace. Dle doporučení EAS z roku 2012 firma Roche v roce 2013 vydala nový restandardizovaný set na analýzu Lp(a) navázaný na referenční materiál IFCC SRM 2B, kterým se lipoprotein(a) stanovuje v nmol/l. Podobný set nabízí v současnosti také firma BioVendor. Soupravu 2. generace firmy Roche využíváme na OKB FN Brno od února 2014.

Hodnoty získané pomocí restandardizovaných souprav by měly odstranit obtížnou srovnatelnost mezi jednotlivými laboratořemi i publikovanými studii.

Jak již je výše uvedeno, je díky polymorfismu apo(a) velikost Lp(a) částic různá. Z tohoto důvodu se mohlo stát, že koncentrace Lp(a) byla u dvou pacientů v g/l stejná, ale jeden z pacientů mohl mít nižší počet velkých molekul s méně aterogenními vlastnostmi a nízké riziko KVO, zatímco druhý s velkým počtem malých Lp(a) více aterogenních molekul vysoké riziko KVO. Výsledky tak byly podhodnoceny nebo nadhodnoceny.

Nová souprava zajišťuje výsledky porovnatelné pro všechny jedince. Měří počet jednotlivých Lp(a) částic, ne molekulovou hmotnost Lp(a) molekul. Výsledky jsou díky restandardizaci cca o 20 % nižší ve srovnání s přímým přepočtem. Dle naší zkušenosti je set velmi stabilní a nevyžaduje opakovanou kalibraci. Metoda je v naší laboratoři nainstalována na modulu c702 přístroje Cobas 8000. Interní kontrola kvality vykazuje variační koeficient mezilehlé preciznosti 4,1 % (PCCC1) a 4,0 % (PCCC2).

Metoda má již vytvořenou skupinu v systému EHK SEKK. V cyklu RFA1/14 se hodnocení zúčastnilo 5 laboratoří se 100 % úspěšností.

Doporučené referenční rozmezí je pro děti i pro dospělé 0-75 nmol/l.

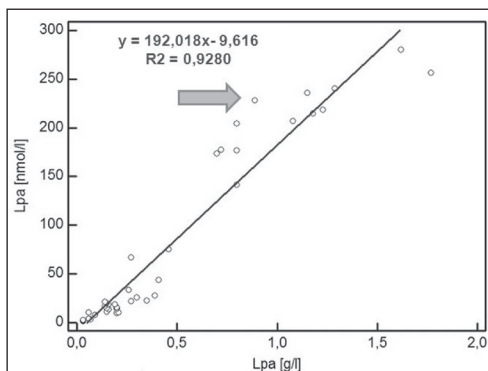
V koncentraci Lp(a) jsou v populaci velké interindividuální rozdíly (až 1000x). Černošská populace dosahuje proti bělochům cca 2-3x vyšších hodnot – viz tabulka 1.

Tabulka 1: Koncentrace Lp(a) u skupin rozdělených dle rasy naměřené v JUPITER Trial

Rasa	n	Medián [nmol/l]	25-75 perc. [nmol/l]
Běloši	7730	23	10-50
Aziaté	138	38	18-60
Černoši	853	60	34-100

Srovnání

Abychom zjistili korelaci mezi výsledky v g/l a nmol/l, provedli jsme pomocí regresní analýzy srovnání výsledků naměřených soupravou Lipoprotein(a) Gen. 2 od firmy Roche s metodou ke stanovení Lp(a) Roche předchozí generace. Ze stejného odběru bylo srovnání provedeno pouze u 12 pacientů. Z jiného odběru pak u 44 pacientů (viz obr. 3). U pacientů označených šipkou se po změně metodiky kardiiovaskulární riziko zvýšilo a je jim třeba věnovat větší pozornost.



Obr. 3: Srovnání Lipoprotein(a) Gen.2/souprava Lp(a) předchozí generace - 44 pacientů, jiný odběr

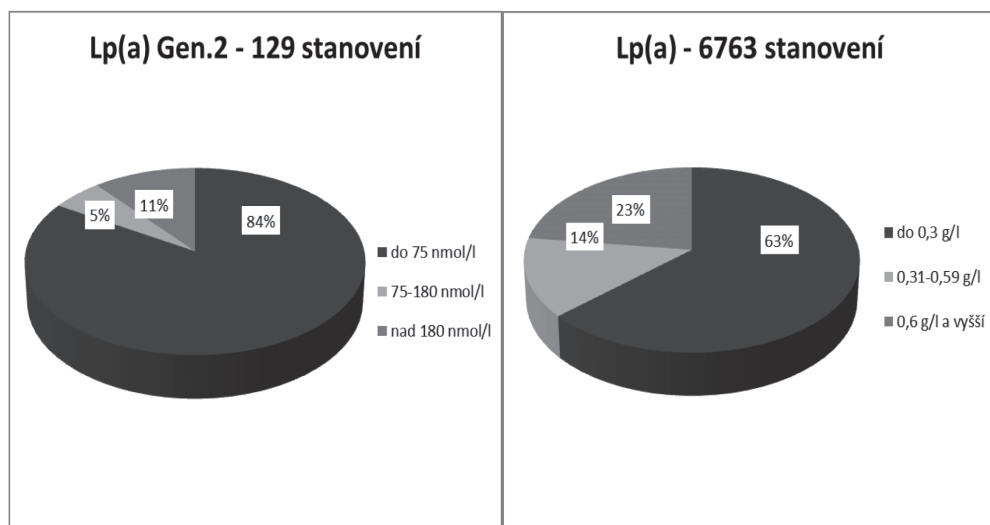
Z výsledků stanovení Lp(a) od roku 2005 byly vyčísleny patologické hodnoty. Ukázalo se, že v souladu s recalibrací u analýz získaných metodou 2. generace pokleslo poměrné zastoupení patologických nálezů.

Závěr

Hodnoty Lp(a) stanovené pomocí soupravy navázané na referenční materiál IFCC SRM 2B vyjádřené v nmol/l jsou správnější, standardizované a vzájemně srovnatelné. Dle našich poznatků je mezi výsledky získanými metodou Lp(a) Gen. 2 méně patologických nálezů. Podstatné mohou být případy, kdy je Lp(a) analyzovaný novou metodou vyšší než dříve. Rozdíl v původní a restandardizované metodice je natolik zásadní, že dle našeho názoru by rizikovní pacienti měli být znovu analyzováni novou metodou. Výpovědní hodnota výsledků bude ověřena až dlouhodobější zkušeností lékařů.

Literatura

- https://www.lipid.org/communications/lipid_spin/2013S18
- http://www.ceva-edu.cz/file.php/24/prezentace/lp_a_/Lipoprotein%28a%29.htm
- http://en.wikipedia.org/wiki/Kringle_domain
- <http://circ.ahajournals.org/content/129/6/635> (JUPITER Trial)
- L. Zlatohlávek, K. Zítková, M. Vráblík: Lipoprotein (a). Vnitř Lék 2007; 53(4): 434-440
- Příbalový leták Lp(a) Gen. 2, Roche
- www.bhline.com/clinicians/clinical-references/reference-manual/chapter16



Obr. 4: Srovnání procentuálního poměru pacientů s patologickým výsledkem lipoprotein(a) stanovených metodou Lp(a) Gen. 2 a původní soupravou Lp(a)