

Zsíros Noémi dr., Nádró Bíborka dr., Harangi Mariann dr.
Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet,
Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

A lipoprotein(a) jelentősége a szív- és érrendszeri megbetegedések kialakulásában

A SZÍV- ÉS ÉRRENDSZERI MEGBETEGEDÉSEK KIALAKULÁSÁNAK EGYIK KEVÉSBÉ ISMERT KOCKÁZATI TÉNYEZŐJE A LIPOPROTEIN(A) EMELKEDETT SZÉRUMSZINTJE. AZ 50 MG/DL FELETTI ÉRTÉK TEKINTHETŐ KÓROSNAK, AMELYET FŐKÉNT ÖRÖKLETES TÉNYEZŐK HATÁROZNAK MEG. EZ A LIPOPROTEINRÉSZECSKE, EGYEDÜLÁLLÓ SZERKEZETI FELÉPÍTÉSÉNEK KÖSZÖNHETŐEN NEMCSAK AZ ÉRELMEZESÉDÉS KIALAKULÁSÁBAN JÁTSZIK FONTOS SZEREPET, DE A VÉRRÖGKÉPZŐDÉST ÉS A VÉRRÖG LASSABB LEBONTÁSÁT IS ELŐSEGÍTI. ENNEK HATÁSÁRA A KORAI ÉRELMEZESÉDÉSES SZÖVŐDMÉNYEK MELLETT TROMBOTIKUS ESEMÉNYEK, VALAMINT AZ AORTABILLENYŰ MESZES SZŰKÜLETE ALAKULHAT KI. EZÉRT FONTOS A SZÉRUM LIPOPROTEIN(A)-SZINTJÉNEK MEGHATÁROZÁSA A SZÍV- ÉS ÉRRENDSZERI MEGBETEGEDÉSEK KOCKÁZATÁNAK FELMÉRÉSE CÉLJÁBÓL. SAJNOS A HAGYOMÁNYOS LIPIDCSÖKKENTŐ GYÓGYSZEREKKEL A LIPOPROTEIN(A)-SZINTJE ÉRDEMBEN NEM BEFOLYÁSOLHATÓ, DE A KÖZELJÖVŐBEN VÁRHATÓ OLYAN ÚJ, ANTISZENZ OLIGONUKLEOTID TÍPUSÚ KÉSZÍTMÉNYEK BEVEZETÉSE, AMELYEK JELENTŐS MÉRTÉKBEN, AKÁR 80%-KAL KÉPESEK CSÖKKENTENI A SZÉRUM LIPOPROTEIN(A)-SZINTET.

Bevezetés

A lipoprotein(a), azaz Lp(a)-részecskét 1963-ban *Kåre Berg* norvég belgyógyász fedezte fel (1), azaz 57 éve tudunk ennek a lipoprotein alcsoportnak a létezéséről, mégis nagyon kevés szó esik róla a mindennapi klinikai gyakorlatban. Ráadásul a részecske élettani szerepével kapcsolatban sem sikerült minden kétséget kizáró bizonyítékokat találni, így sokáig arra sem derült fény, hogy az Lp(a) önálló kockázati tényező a szív- és érrendszeri megbetegedések szempontjából. További gondot jelentett az a tény, hogy a mindennapi gyakorlatban alkalmazott lipidcsökkentő gyógyszerek nem befolyásolták lényegesen az Lp(a) szérumszintjét, így annak meghatározását sem tartották fontosnak, még nagy kardiovaszkuláris kockázattal rendelkező betegek esetében sem. Sajnos hazánkban a legtöbb laboratórium nem végez Lp(a)-szint-meghatározást, vagy

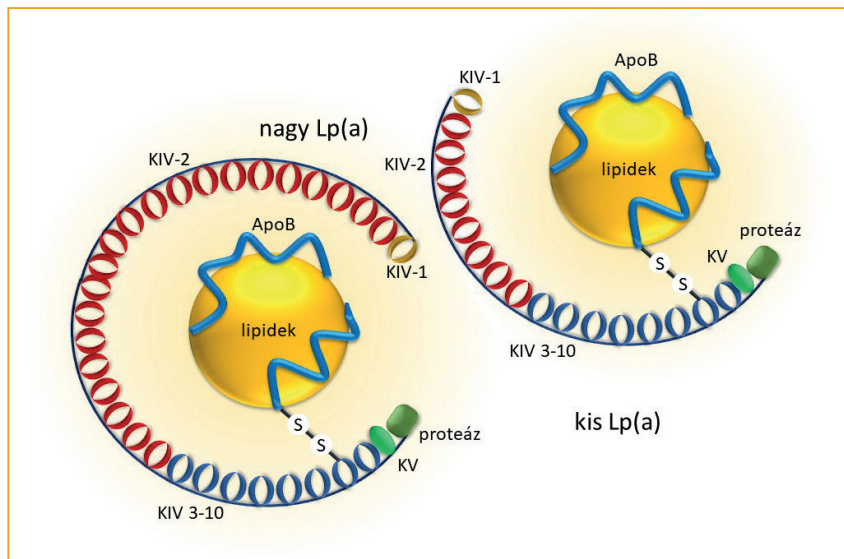
ha mégis, a meghatározás költsége magas, így a laborvizsgálatot kérő orvosok nem kérik a vizsgálat elvégzését. Pedig a magas Lp(a)-szint az egyik legfontosabb ún. reziduális kockázati tényező, amelynek ismerete fontos a nagy kockázatú betegek azonosítása és megfelelő kezelése céljából.

Miben különbözik a lipoprotein(a) a többi lipoproteintól?

A lipoprotein(a) részecske a low-density lipoprotein-(LDL) részecskéhez hasonló szerkezetű, szerkezetét az apolipoprotein B100 (ApoB) fehérje stabilizálja, de foszfolipidekben gazdagabb, és az apoB fehérjéhez egy diszulfid hídon keresztül egy sajátos, ún. apolipoprotein(a) (Apo(a)) fehérje kapcsolódik. Ennek összetétele azonban nem egységes, mivel a hosszú, láncszerű fehérjét alkotó alegységek, az ún. kringle-proteinek száma igen nagy

eltéréseket mutathat, amely egyúttal befolyásolja a Lp(a)-részecske méretét is (1. ábra) (2). Ennek következtében a keringésben kisebb és nagyobb méretű Lp(a)-részecskék is előfordulhatnak. Egyéni szinten általában két jellemző méretű Lp(a)-részecske fordul elő, amit a szülőktől öröklünk. A nagyobb szérumszintű Lp(a)-szint esetén a kisebb méretű Lp(a)-részecskék előfordulása a gyakoribb, és a kisebb méretű Lp(a)-részecskék jelenléte nagyobb szív- és érrendszeri kockázattal jár. Az apo(a) emellett jelentős szerkezeti hasonlóságot mutat a plazminogénnel, ami a vérrög feloldásában kulcsszerepet játszó plazmin inaktív előalakja (3, 4). Az apo(a) fehérje a májban termelődik, és valószínűleg a májsejtek felszínén kapcsolódik össze az LDL-részecske apoB fehérjével, ahonnan a keringésbe jut. Lebontását részben a vese, részben a máj végzi, de a pontos lebontási útvonal nem ismert (5).

1. ÁBRA: A KIS ÉS NAGY LIPOPROTEIN(A) RÉSZECSCKE SZERKEZETE. Lp(A): LIPOPROTEIN(A); ApoB: APOLIPOPROTEIN B100; KIV-1: KRINGLE IV TYPE 1; KIV-2: KRINGLE IV TYPE 2 ; KIV-3-10: KRINGLE IV TYPE 3-10; KV: KRINGLE V



Mi lehet a lipoprotein(a) élettani szerepe?

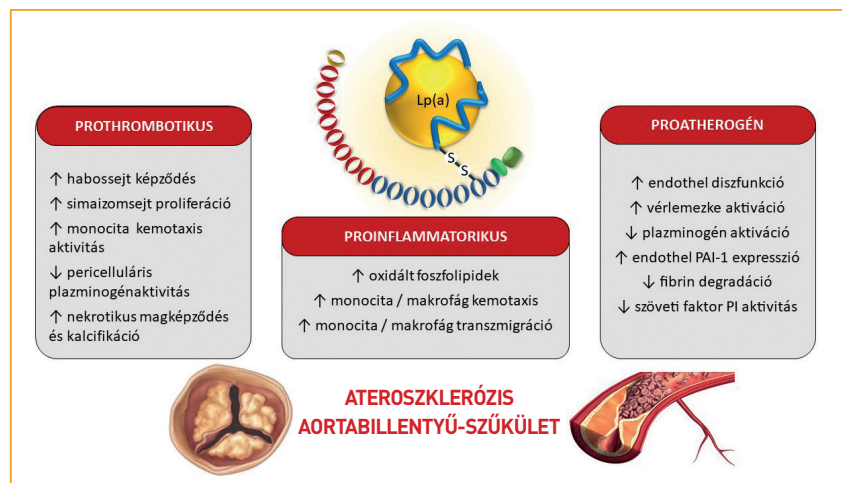
Bár a Lp(a) élettani szerepével kapcsolatban nincs egységesen elfogadott vélemény, az irodalmi adatok alapján szerepe éppen a véralvadási folyamatok gátlásából adódik, amelynek hatására jelenléte csökkenti a sérülések, fertőzések és szülés kapcsán kialakuló súlyos vérzéses szövödmények kialakulásának esélyét, így magasabb szintje evolúciós előnyt jelenthet. A Lp(a) ugyanis a plazminogénnel való szerkezeti hasonlóságnak köszönhetően kompetitív módon gátolja a plazmin képződését, ami a fibrinháló stabilitását fokozza. A korábbi vizsgálatok alapján elősegíti a szöveti regenerációt és a sebgyógyulást, mivel részt vesz a vaszkuláris és szöveti remodelling folyamatában. Ugyanakkor igen alacsony szintje sem jár észrevehető egészségkárosodással (6).

Milyen értéktől magas a Lp(a)-szint?

A szérumban Lp(a)-szintje egyéenként igen nagy változatosságot mutat, 0,1 mg/dl-től a >200 mg/dl-ig. A különböző etnikumú csoportok között pedig akár négyszeres különbség is lehet, a kaukázusi populációban alacsonyabb, míg az afroamerikai népesség esetén

magasabb átlagértékeket találtak (4). A szérumban Lp(a)-szintje jellemzően egy adott populáción belül, és többség Lp(a)-szintje <10 mg/dl. Európában az 50 mg/dl feletti Lp(a)-szintet tekintik annak a küszöbértéknek, amely felett a szív- és érrendszeri kockázat fokozottnak tekinthető, és a >180 mg/dl-es érték már a familiáris hypercholesterinaemia heterozigóta állapotnak megfelelő kockázattal egyenértékű (7), míg az Egyesült Államokban az elfogadott a küszöbérték 30 mg/dl (4).

2. ÁBRA: A LIPOPROTEIN(A)-RÉSZECSCKE PROTHROMBOTIKUS, PROATHEROGÉN ÉS PROINFLAMMATORIKUS TULAJDONSÁGAI, AMELYEK ÉRELMSZESSEDÉS ÉS AORTA-BILLENTYŰ-SZŰKÜLET KIALAKULÁSÁHOZ VETENNEK



Hogyan járulhat hozzá a magas lipoprotein(a)-szint a szív- és érrendszerei betegségek kialakulásához?

Ismert, hogy a magas Lp(a)-szint önálló kockázati tényező a szív- és érrendszeri megbetegedések kialakulása szempontjából, a <5 mg/dl-es populációhoz képest a jelentősen emelkedett Lp(a)-szintűek esetén a kardiovaszkuláris kockázat 3-4-szeres (8). Mivel az egyénre jellemző, genetikailag meghatározott szérumban Lp(a)-szint már kisgyermekkorban kialakul, a magas Lp(a)-szint korai érlemezés kialakulásához vezethet.

A Lp(a) szerepe a szív- és érrendszeri megbetegedések kialakulásában kettős: részben az érlemezést fokozó, részben a trombóziskésztséget fokozó hatásaiból adódik. A keringésből a Lp(a) részecskéje az érfa endoteliális felületén található proteoglikánhoz és fibronectinhez kötődik ki, ahonnan bejut az érfa lumenébe, amelynek során az oxidációs folyamatok hatására a többszörösen telítetlen foszfolipid tartalma oxidálódik részben a szabad gyökök, részben enzimikus folyamatok révén. Az oxidált foszfolipidek elősegítik a gyulladásos citokinek és kemokinek termelődését, ami gyulladásos sejtek megjelenését és érfa lumenébe vándorlását eredményezi.

A makrofágok a Lp(a) oxidált foszfolipidjeinek megkötésével bekebelezik az Lp(a)-részecskéket, amelynek hatására azok habos sejtekké alakulnak át. A gyulladós folyamat során az érfali simaizomsejtek is proliferálnak, és a folyamat végeredményeként kialakul az érlemezéses plakok.

Az oxidált foszfolipid tartalom felelős egy másik szövődemény: az aortabilentyű meszes szűkületének kialakulásáért is, mivel a gyulladós folyamatok mellett a kalcifikációs folyamatok is aktíválódnak.

A fokozott trombólízis-készség elsősorban a plazminogénnel való szerkezeti homológiának köszönhető, amelynek hatására csökken a plazminogén-aktiváció és nő az endothel plazminogén-aktiváció inhibitor-1 (PAI-1) expresszió, ennek következtében csökken a fibrin-degradáció és a szöveti faktor útvonali inhibitor aktivitás. Emellett a gyulladós folyamat részeként endothel működési zavar és fokozott vérlemezke-aktiváció alakul ki (2. ábra) (4, 9).

Mi befolyásolhatja a szérumból lipoprotein(a) szintjét?

A szérumból Lp(a) szintet döntően, kb. 90%-ban veleszületett, azaz genetikai tényezők, méghozzá a LPA gén szerkezete határozza meg, így már az egy szeri szérumból Lp(a)-meghatározásból is fontos információt nyerhetünk (10).

Mégis fontos tudni, hogy számos olyan tényező ismert, amelyek érdemben befolyásolják az egyén örökletesen meghatározott Lp(a)-szintjét. Ezek közül a legfontosabbak a gyulladós folyamatok, mivel az akut fázis reakció során akár duplájára emelkedhet a Lp(a) szérumból szintje, amelynek csúcsa a 6-8. napon várható, és hetekig elhúzódó hatást válthat ki. A krónikus vesebetegség és a nephrosis szindróma ugyancsak jelentősen, akár háromszorosára emelheti a Lp(a)-szintet (11), és hasonló mértékű emelkedés tapasztalható a terhesség során. Kiseb mértékben emelkedhet a Lp(a)-szint pajzsmirigy-alulműködés és növekedési hormon kezelés hatására is. Ismertek olyan kórállapotok is, amelyek csökkentik a szérumból Lp(a)-szintjét, ide tartoznak az epeúti elfolyás zavarával járó májbetegségek, a krónikus alkoholfogyasztás, a dohányzás, a dagadt megbetegedések és az elhízás. Emellett számos gyógyszer, például a tamoxifen, a raloxifen, a tesztoszteron, az anabolikus szteroidok, az inzulin-szerű növekedési faktor, az ösztrogének, a kalciumcsatorna-blokkolók és a tibolon is csökkenti kisebb mértékben a keringő Lp(a) szintjét (12).

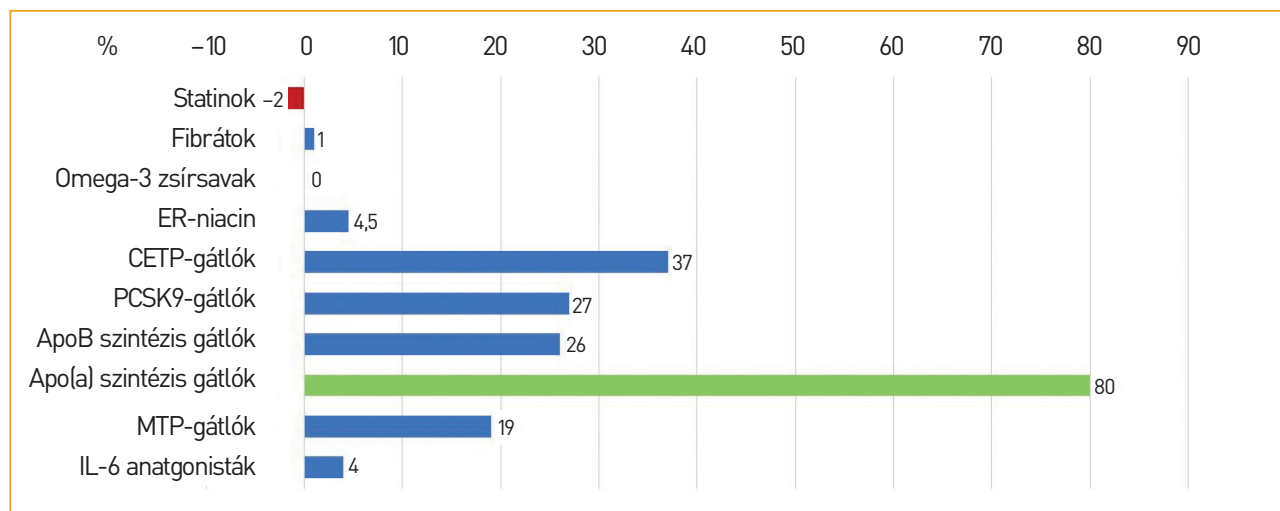
Familiális hypercholesterinaemiás betegeknel gyakrabban találták a magas szérumból Lp(a)-szint előfordulásának gyakoriságát (13), és magas Lp(a)-szint jellemzi az apolipoprotein E4/4 genotípusú egyéneket is (14).

Mik a lipoprotein(a)-szint csökkentésének gyógyszeres lehetőségei?

Fontos hangsúlyozni, hogy a hagyományos, mindennapi gyakorlatban alkalmazott lipidcsökkentő gyógyszeres kezelés nem alkalmas a Lp(a)-szint hatékony csökkentésére. Az ismert lipidcsökkentő szerek közül egyedül a niacin képes kismértékű, de szignifikáns Lp(a)-szint csökkentésre, azonban gyakori, elsősorban emésztőszervi mellékhatásai miatt manapság kizorult a lipidcsökkentő gyógyszeres kezelés palettájáról, és jelenleg hazánkban nincs forgalomban. Az össz- és LDL-koleszterin csökkentésében igen hatékony statinok, amelyek a lipidcsökkentő gyógyszeres kezelés alapját képezik nem csökkentik, sőt bizonyos vizsgálatok alapján inkább kissé emelik a szérumból Lp(a) szintjét. Sem az ezetimib, sem a fibrátok nem alkalmasak erre a célra. A néhány éve bevezetett proprotein-konvertáz szubtilizin/kexin 9 (PCSK9) gátló monoklonális antitestek (evolocumab és alirocumab) azonban képesek 20-30%-os Lp(a)-csökkentésre, és hasonló hatást képesek kifejteni a koleszterinészter-transzfer-protein (CETP) gátlók, apolipoprotein B100 (apoB) szintézis gátlók és mikroszomális transzfer protein (MTP) gátlók is, de ezek alkalmazhatósága igen korlátozott, és jelenleg nem képez indikációt a magas Lp(a)-szint (15).

Az igazi áttörést a kezelésben az apolipoprotein(a) szintézist gátló szerek

3. ÁBRA: AZ Lp(A)-CSÖKKENTÉSNEK GYÓGYSZERES LEHETŐSÉGEI ÉS AZOK HATÉKONYSÁGA



1. TÁBLÁZAT: AJÁNLOTT LIPIDVIZSGÁLATOK AZ ESC/EAS IRÁNYELV 2019 ALAPJÁN

AJÁNLÁSOK	OSZTÁLYA	SZINTJE
Összkoleszterinszint (TC) meghatározás a kardiovaszkuláris kockázat megállapításához (SCORE)	I	C
HDL-C -meghatározás a kockázat finomításához (SCORE)	I	C
LDL-C -meghatározás az ajánlott elsődleges lipidvizsgálat-szűréshez, diagnózishoz, terápiához	I	C
Trigliceridszint (TG)-mérés a rutin-lipidvizsgálat ajánlott része kell legyen	I	C
Non-HDL-C -meghatározás javasolt magasabb TG-szint, diabetes mellitus, elhízás vagy nagyon alacsony LDL-C esetén	I	C
ApoB -mérés javasolt magasabb TG-szint, diabetes mellitus, elhízás vagy nagyon alacsony LDL-C esetén (LDL-C vagy non-HDL-C helyett)	I	C
Lp(a) mérése megfontolandó legalább 1x az élet folyamán az igen magas szint (>180 mg/dl) felismeréséhez (FH ekvivalens kockázat)	Ila	C
Lp(a) mérése megfontolandó fokozott családi kardiovaszkuláris kockázat esetén, a kockázat reklaszifikáció céljából (mérsékelt-nagy kardiovaszkuláris kockázat)	Ila	C

EAS: European Atherosclerosis Society; ESC: European Cardiology Society; FH: familiáris hypercholesterinaemia; HDL-C: high-density lipoprotein-koleszterin, LDL-C: low-density lipoprotein-koleszterin; lp(a): lipoprotein(a); SCORE: Systematic COronary Risk Evaluation; TC: összkoleszterin; TG: triglicerid

jelenthetik, amelyek bevezetés előtt állnak. A legígéretesebb az apolipoprotein (a) szintézist gátló oligoszensz antinukleoid készítmény, mely akár 80%-kal képes csökkenteni a szérumban Lp(a) szintjét jól tolerálható módon, igen kedvező mellékhatás-profilal (16). A különböző készítmények Lp(a)-szint csökkentő hatékonyságát a 3. ábra foglalja össze.

Mit tehetünk a mindennapi gyakorlatban?

Most, hogy tisztában vagyunk a magas Lp(a) szint következtében kialakuló szív- és érrendszeri kockázattal és az aorta billentyű szűkület kialakulásának esé-

lyével, és végre küszöbön áll hatékony gyógyszeres kezelés bevezetése, érdeemes a korábban elhanyagolt lipid-paraméter: a Lp(a)-szint meghatározására odafigyelni. Az Európai Kardiológus Társaság és az Európai Atherosclerosis Társaság 2019 évi közös ajánlása alapján a Lp(a) mérése megfontolandó legalább egy alkalommal az élet folyamán az igen magas szint (>180 mg/dl) felismeréséhez, amely familiáris hypercholesterinaemia ekvivalens kockázatot jelent. Emellett a Lp(a) mérése megfontolandó fokozott családi kardiovaszkuláris kockázat esetén, a kockázat reklaszifikáció céljából (mérsékelt-nagy kardiovaszkuláris kockázat) (1. táblázat). Természetesen minden korai szív- és érrendszeri megbete-

gedésben szenvedő, vagy gyakori trombotikus eseményen átesett beteg esetén gondolnunk kell a magas Lp(a)-szint jelentőségére, különösen családi halmozódás esetén. Amennyiben nem áll módunkban a Lp(a)-szint meghatározása, javasolt a kiszűrt betegek lipidcentrumokba történő irányítása a megfelelő diagnosztikai vizsgálatok elvégzése és az optimális kezelési lehetőségek biztosítása céljából.

Köszönetnyilvánítás

A publikáció elkészítését a GINOP-2.3.2-15-2016-00005 számú projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg.

Irodalom

- Berg K. A new serum type system in man - the Lp system. Acta Pathol Microbiol Scand. 1963;59:369-82.
 - Zsíros N, Paragh G, Harangi M. [Clinical significance of and treatment options for increased lipoprotein(a)]. Orv Hetil. 2014; 155(16):607-14.
 - Berman AN, Blankstein R. Current and future role of lipoprotein(a) in preventive cardiology. Curr Opin Cardiol. 2019;34(5):514-8.
 - Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L, Penson PE, Banach M. What do we know about the role of lipoprotein(a) in atherogenesis 57 years after its discovery? Prog Cardiovasc Dis. 2020;63(3):219-27.
 - Cain WJ, Millar JS, Himebauch AS, Tietge UJ, Maugeais C, Usher D, et al. Lipoprotein [a] is cleared from the plasma primarily by the liver in a process mediated by apolipoprotein [a]. J Lipid Res. 2005;46(12):2681-91.
 - Orsó E, Schmitz G. Lipoprotein(a) and its role in inflammation, atherosclerosis and malignancies. Clin Res Cardiol Suppl. 2017;12(Suppl 1):31-7.
 - Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2019.
 - Berg K, Dahlén G, Christophersen B, Cook T, Kjekshus J, Pedersen T. Lp(a) lipoprotein level predicts survival and major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. Clin Genet. 1997;52(5):254-61.
 - Spence JD, Koschinsky M. Mechanisms of lipoprotein(a) pathogenicity: prothrombotic, proatherosclerotic, or both? Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32(7):1550-1.
- A teljes irodalomjegyzék elérhető a szerkesztőségben, illetve a www.gyogyszeresztovabbkepzes.hu weboldalon.