

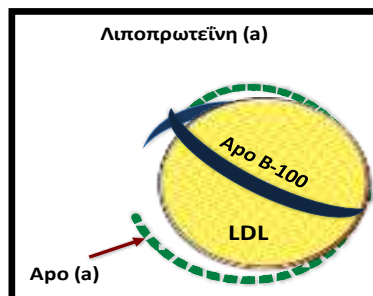
Λιποπρωτεΐνη (α)

Δρ Ιωάννης Χουρσαλάς MD, MBA, PhD

Καρδιολόγος, Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Ευρωπαϊκού Πανεπιστημίου Κύπρου, Διδάκτωρ Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα, παρά τις αποτελεσματικές παρεμβάσεις που πραγματοποιούνται τα τελευταία χρόνια, φαρμακευτικές και επεμβατικές, αποτελούν την κύρια αιτία προώρου θανάτου και αναπηρίας. Η αντιμετώπιση των κλασικών παραγόντων κινδύνου όπως η αυξημένη χοληστερόλη, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, το κάπνισμα και η παχυσαρκία, έχει συμβάλλει σημαντικά στη μείωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ωστόσο ο επιπολασμός των νοσημάτων αυτών παραμένει ιδιαίτερα υψηλός, γεγονός που καθιστά επιτακτική την ανάγκη ανεύρεσης και άλλων παραγόντων κινδύνου που η θεραπεία τους θα μείωνε αποτελεσματικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

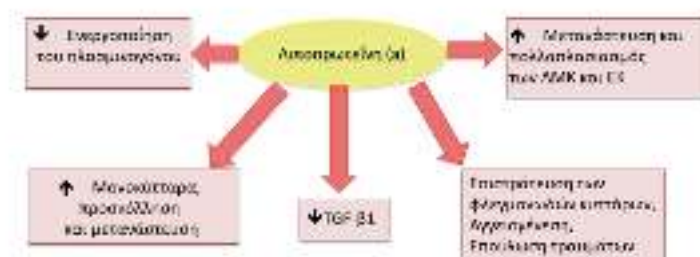
Η ανάδειξη παθοφυσιολογικών, επιδημιολογικών και γενετικών δεδομένων υποστηρίζει δυναμικά την αιτιότητα της Lp(α) σε καρδιαγγειακά νοσήματα και στένωση της ασβεστοποιημένης αορτικής βαλβίδας. Πρόκειται για την πλέον διαδεδομένη μονογονιδιακή διαταραχή λιπιδίων παγκοσμίως, καθώς υπολογίζεται πως >1,4 δισεκατομμύρια άνθρωποι φέρουν τιμή Lp(α) >30mg/dl. Ως εκ τούτου η διαχείριση του μεσολαβούμενου από τη λιποπρωτεΐνη αυτή κινδύνου γίνεται κομβικής σημασίας, ιδιαίτερα στις μέρες μας που οι νέες προσεγγίσεις-θεραπείες μείωσής της έχουν πυροδοτήσει έκδηλο κλινικό ενδιαφέρον.



Εικ 1. Η Lp(α) αποτελείται από: 1 LDL+ 1 Apo B-100 + 1 Apo (a)

Όπως και το σωματίδιο LDL, η λιποπρωτεΐνη (α) έχει πυρήνα λιπιδίων πλούσιο σε χοληστερυλεστέρα και ένα μόριο απολιποπρωτεΐνης B-100 (apoB). Αυτή η μονάδα σχηματίζει μια ομοιοπολική γέφυρα με μια άλλη ηπατικά παραγόμενη απολιποπρωτεΐνη που ονομάζεται apo (α) που δίνει πολλά μοναδικά χαρακτηριστικά στο μόριό της (1,2). Η apo (α) περιέχει κωδικοποιητικές αλληλουχίες που ονομάζονται Kringles, δομικά παρόμοιες με εκείνες του γονιδίου του πλασμινογόνου. Οι αλληλουχίες Kringle 4/Kringle 5 της apo(α) έχουν εξαιρετική ομοιότητα με το πλασμινογόνο που πλησιάζει το 80-90% και η ενεργός ενζυμική περιοχή διαφέρει μόνο στην αντικατάσταση του αμινοξέος αργινίνη από σερίνη στην περίπτωση της

apo(a). Η μικρή αυτή διαφοροποίηση είναι εξαιρετικά σημαντική αφού καθιστά το μόριο της apo(a) μη ικανό να ενεργοποιηθεί και να έχει ενζυμική δράση. Εξαιτίας αυτής της ομοιότητας, η λιποπρωτεΐνη (α) παρεμποδίζει τη θρομβολυτική διαδικασία, επάγοντας τη θρόμβωση. Σε κάποιους Kringle 4 τύπους αλληλουχιών της apo(a), ανευρίσκονται θέσεις σύνδεσης με μόρια λυσίνης [LysineBindingSites (LBS)], που βρίσκονται στην apoB-100, στο ινωδογόνο και στο ινώδες. Αυτές οι θέσεις σύνδεσης έχουν κρίσιμο ρόλο στην αντινωδολυτική δράση της apo(a). Επίσης, η λιποπρωτεΐνη (α) διεγείρει την παραγωγή του αναστολέα του πλασμινογόνου (PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1), το οποίο βρίσκεται στα ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα των φυσιολογικών αγγείων και σε μεγάλες ποσότητες στις αθηρωματικές πλάκες. Το PAI-1 ρυθμίζει το σύστημα ινωδολύσης (φυσικό σύστημα κατά της θρόμβωσης). Έτσι, η λιποπρωτεΐνη (α) λειτουργεί ως θρομβογόνος παράγοντας(3,4,5). Η Lp (α) πιστεύεται ότι προάγει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο μέσω προαθηρογόνου (μέσω του λιπιδικού πυρήνα τύπου LDL) και προθρομβωτικών / προφλεγμονωδών [μέσω της apo (α)] οδών, ευνοώντας τη φλεγμονή του αγγειακού τοιχώματος.(6) Επίσης οι μικρές ισομορφές της Lp(α) σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα αυτής στον ορό και ως εκ τούτου αύξηση του κινδύνου εμφάνισης πρώιμης στεφανιαίας νόσου.(7,8)



Εικ. 2 . **Αθηρωματική Δράση της Λιποπρωτεΐνης (α)** EK = Ενδοθηλιακά κύτταρα; ΛΜΚ = Λεία μυϊκά κύτταρα; TGF-β1 = transforming growth factor-β1, μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας-β.

Οι νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν τουλάχιστον μια μέτρηση Lp(α) στην ενήλικη ζωή και όταν η τιμή αυτής υπερβαίνει τα 180mg/dl, αυτό ισοδυναμεί με δια βίου κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο ίση με τον κίνδυνο που διατρέχουν τα άτομα που έχουν ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Το εύλογο ερώτημα που προκύπτει είναι ποιο μέγεθος μείωσης των αυξημένων επιπέδων Lp(α) θα αντικατοπτριζόταν σε πραγματικό και ουσιαστικό κλινικό όφελος.

Σύγχρονες μελέτες δείχνουν πως χρειάζεται γενναία μείωση των επιπέδων Lp(α) για να μειωθεί σημαντικά ο καρδιαγγειακός κίνδυνος και βρέθηκε πως η μείωση περίπου 100mg/dl της Lp(α) ισοδυναμεί με μείωση της LDL 40 mg/dl.(9) Τα παλιότερα υπολιπιδαιμικά φάρμακα με τη σχετική εξαίρεση της νιασίνης δεν ήταν ικανά να επιτύχουν αυτή τη μείωση . Η Lomitapide και η Mipomersen έχουν δείξει μείωση των επιπέδων Lp(α) 17 και 25% αντίστοιχα, περίπου 30% οι PCSK9 inhibitors και περίπου 70% οι αντίστοιχες με την LDL αφαίρεση, συνεδρίες Lp(α) αφαίρεσης.(10,11) Στα πολύ νεότερα ανήκουν τα αντινοσηματικά νουκλεοτίδια, όπως το Pelacarsen (7) που αναμένεται να κυκλοφορήσει σύντομα και ανάλογα με τη δοσολογία του επιτυγχάνει δοσοεξαρτώμενες μειώσεις των επιπέδων Lp(α) κατά 72% στη δόση των 60mg/ μήνα και 80% στη δόση των 20mg/ εβδομάδα, καθώς και τα si-RNA φάρμακα όπως το Olpasiran και το SLN360. Στη μελέτη SPS2-THRIVE (2018) προκύπτει όφελος αν μειωθούν τα επίπεδα Lp(α) κατά 50-60 mg/dl, ενώ στην ODYSSEY trial (2019) η μείωση της Lp(α) κατά 41mg/dl συνεισφέρει στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 22%. Πολύ σημαντική είναι η διαπίστωση πως όταν τα επίπεδα Lp(α) είναι πολύ υψηλά αποκτά πολύ μεγάλη σημασία η δραστική μείωση της LDL στη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων, ενώ αθροιστικό θετικό αποτέλεσμα επιτυγχάνεται με την ταυτόχρονη μείωση τόσο των υψηλών τιμών LDL όσο και των αυξημένων Lp(α) (15).

Δεδομένων των ευρέων στοιχείων υπέρ της λιποπρωτεΐνης (α) ως δείκτη κινδύνου σε κλινικά υγιή άτομα και του κεντρικού αιτιώδους ρόλου των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν ApoB στην έναρξη και εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης, τα δεδομένα μας υποδεικνύουν ότι η ενσωμάτωση της λιποπρωτεΐνης (α) σε διαστρωμάτωση κινδύνου ιδιαίτερα στην πρωτογενή πρόληψη μπορεί να είναι εξαιρετικά χρήσιμη.

Πόσο όμως τα αυξημένα επίπεδα της Lp(α), οδηγούν και σε σημαντική αύξηση της χοληστερόλης; Ένας γενικός κανόνας υπολογισμού προκύπτει αν διαιρέσουμε την τιμή της λιποπρωτεΐνης (α) με τον αριθμό 3. Έτσι αν ένα άτομο έχει έχει τιμή Lp(α) -30mg/dl, η χοληστερόλη που περιέχεται είναι περίπου 10mg/dl, οπότε δεν είναι πολύ πιθανό να προκληθεί εκσεσημασμένη αθηρωμάτωση. Αν όμως η Lp(α) είναι π.χ. 210mg/dl, αυτό συνεπάγεται περιεκτικότητα σε χοληστερίνη 70mg/dl, αρα σημαντική εναπόθεση αυτής στις αρτηρίες και την αορτική βαλβίδα. Επίπεδα Lp(α) >90ⁿ ΕΘ (77mg/dl), διπλασιάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάματος, ενώ επίπεδα >100mg/dl διπλασιάζουν τον κίνδυνο επανεμφάνισης προηγμένου συμβάματος. (16,17).

Καθορισμός ομάδας πληθυσμού για προληπτικό έλεγχο:

Πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψη, άνδρες άνω των 40 ετών και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Άτομα με αθηροσκληρωτική νόσο ανεξάρτητα από την ηλικία ή με κλινικά ευρήματα ενδεικτικά δυσλιπιδαιμίας. Ασθενείς με σακχαρώδη

διαβήτη ανεξάρτητα από την ηλικία. Ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Συγγενείς ατόμων με κληρονομικές διαταραχές των λιπιδίων. Παιδιά με κληρονομικό ιστορικό υπερλιπιδαιμίας ή καρδιαγγειακής νόσου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Βασικές αρχές υγιεινοδιαιτητικής παρέμβασης: διακοπή καπνίσματος, υπολιπιδαιμική δίαιτα (πτωχή σε ζωϊκά λίπη και trans λιπαρά οξέα, αυξημένη σε φυτικές ίνες και φυτικές στερόλες/στανόλες), απώλεια βάρους (μείωση κατά 10% μέσα σε 6 μήνες), σωματική άσκηση (για παράδειγμα γρήγορο βάδισμα 30'-60'/ ημέρα. Οι παρεμβάσεις αυτές δεν μεταβάλλουν τα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης (α), είναι ικανές όμως να μειώσουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο(18).

Υπάρχει ισχυρή πλέον τεκμηρίωση πως η Lp(α) είναι ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου. Έχει ισχυρά συσχετιστεί με στενώσεις και επαναστενώσεις αυτόχθονων αγγείων και μοσχευμάτων, αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων ακόμη και σε παιδιά, αθηρωμάτωση της αορτής και στένωση της αορτικής βαλβίδας, περιφερική αγγειακή νόσο και νόσο καρωτίδων. Στη δική μας μελέτη (Hoursalas et al, Exp Ther Med 2022) 860 ασθενείς με τιμές Lp(α) >50 mg/dl και προηγούμενο καρδιαγγειακό επεισόδιο, παρακολουθήθηκαν πάνω από 10 έτη. Τα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης (α) συσχετίστηκαν ισχυρά με τη δημιουργία νέου καρδιαγγειακού επεισοδίου(19). Η ανακάλυψη νεότερων και αποτελεσματικών φαρμάκων που είναι ικανά να μειώσουν την τιμή της αναγέννησε τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον για μελέτες που μπορούν να αποδείξουν την αξία αυτής της μείωσης στην κλινική πράξη, σε συνδυασμό με την ακόμη πιο αυστηρή τροποποίηση και έλεγχο των κλασικών παραγόντων κινδύνου για οξέα στεφανιαία σύνδρομα.

References

1. Tsimikas S et al. Lipoprotein (a) as a potential causal genetic risk factor of cardiovascular disease: a rationale for increased efforts to understand its pathophysiology and develop targeted therapies. J Am Coll Cardiol 2012, 60:716–721
2. Schmitz G et al. Lipoprotein (a) hyperlipidemia as cardiovascular risk factor: pathophysiological aspects. Clin Res Cardiol Suppl 2015, 10:21–25
3. Hancock MA, Boffa MB, Marcovina SM, Nesheim ME, Koschinsky ML. Inhibition of plasminogen activation by lipoprotein(a): critical domains in apolipoprotein(A) and mechanism of inhibition on fibrin and degraded fibrin surfaces. J Biol Chem 2003; 278: 23260-9.
4. Ichikawa T, Unoki H, Sun H, et al. Lipoprotein(a) promotes smooth muscle cell proliferation and dedifferentiation in atherosclerotic lesions of human apo(a) transgenic rabbits. Am J Pathol 2002; 160: 227-36.

5. Maranhão RC, Carvalho PO, Strunz CC, Pileggi F. Lipoprotein (a): structure, pathophysiology and clinical implications. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103:76-84.
6. Tsimikas S. *JACC* 2017;69:692-711
7. Fernandez-Prado R et al. *Clin Kidney J* 2020 Oct; 13(5): 753–757.
8. Sandholzer et al: *Arterioscler Thromb* 12; 1214-26. 1992
9. Burgess S. *JAMA Cardiology.* 2018;3:619-27
10. Scipione CA et al. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2018
11. Waldmann and Parhofer. *J Lipid Res* 2016
12. Kyutoku M, Nakagami H, Koriyama H, et al. Inhibition of neointima formation through DNA vaccination for apolipoprotein(a): a new therapeutic strategy for lipoprotein(a). *Sci. Rep.* 2013;3:1600.
13. Tsimikas S, Viney NJ, Hughes SG, et al. Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study. *Lancet.* 2015;386:1472-83.
14. Tsimikas et al. *N Engl J Med* 2020; 382:244-55
15. O' Donoghue ML et al. *Circulation* 2019;139:1483-92
16. Kamstrup et al., *JAMA* 301;2331-9,2009
17. Christian M. Madsen et al. *Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2020;40:255–266
18. Eric J Brandt et al: Impact of social determinants of health and lifestyle on association between Lipoprotein (α) and cardiovascular events, *JACC Adv* 2024
19. Hoursalas et al: Moderately elevated Lipoprotein (α) levels are associated with an earlier need for percutaneous coronary intervention in recurrent cardiovascular disease, *Exp Ther Med* 2022