

The role of lipoprotein (a) in the pathogenesis of cardiovascular diseases

Úloha lipoproteínu (a) v patogenéze kardiovaskulárných ochorení

Miriám Kozárová¹, Ján Tokarcík¹, Marcela Valiková-Bavolárová², Zuzana Kozelová¹, Ladislav Tomčo³

¹IV. interná klinika UPJŠ LF a UNLP, Košice, ²Klinika pracovného lekárstva a klinickej toxikológie UPJŠ LF a UNLP, Košice, ³Odbor hygieny a epidemiológie UNLP, Ústav epidemiológie UPJŠ LF Košice, Slovenská republika

Kozarova M, Tokarcik J, Valikova-Bavolarova M, Kozelova Z, Tomco L. **The role of lipoprotein (a) in the pathogenesis of cardiovascular diseases.** Cardiology Lett. 2025;34(4):227–234

Abstract. Lipoprotein (a) [Lp(a)] is the lipoprotein under the strongest genetic control. The main determinants of Lp(a) levels are the kringle-IV type 2 (KIV-2) repeat polymorphism (rs10455872 and rs3798220) and two common splice site variants in KIV-2 (4925G>A and 4733G>A) in gene *LPA*. Lipoprotein(a) plays an independent role in the development of cardiovascular (CV) and cerebrovascular diseases. This is supported by data from Mendelian randomization studies with clear evidence that high levels of Lp(a) increase CV risk even at low LDL cholesterol (LDL-C) levels and by that Lp(a) becomes a very active participant in atherogenesis and aortic stenosis progression. The recommendation to test Lp(a) at least once in a lifetime supported by international expert partners, ESC/EAS included and the Brussels Declaration signed on 24th March 2025 brings a new perspective on the prevention and stratification of CV risk. The hope for the 1.5 billion patients in the world with high Lp(a) is the arrival of innovative Lp(a) lowering therapies. Fig. 2, Ref. 46, on-line full text (Free, PDF), www.cardiologyletters.sk

Key words: lipoprotein(a) – risk factor – atherosclerosis – aortic stenosis – coronary heart disease

Kozárová M, Tokarcík J, Valiková-Bavolárová M, Kozelová Z, Tomčo L. **Úloha lipoproteínu (a) v patogenéze kardiovaskulárných ochorení.** Cardiology Lett. 2025;34(4):227–234

Abstrakt: Lipoproteín (a) [Lp(a)] je lipoproteín pod najsilnejšou genetickou kontrolou akú poznáme. Hlavnými determinantmi hladín Lp(a) sú polymorfizmus opakovania kringlu-IV typ 2 (KIV-2) (rs10455872 a rs3798220) a dva bežné varianty miesta zstrihu v KIV-2 (4925G>A a 4733G>A) v géne *LPA*. Lipoproteín(a) zohráva nezávislú úlohu v rozvoji kardiovaskulárných (KV) a cerebrovaskulárných ochorení. Toto tvrdenie podporujú údaje z Mendeliánskych randomizovaných štúdií s jednoznačnými dôkazmi, že vysoké hladiny Lp(a) zvyšujú KV riziko i pri nízkych hodnotách LDL cholesterolu (LDL-C), čím sa Lp(a) stáva veľmi aktívnym účastníkom aterogenézy ako aj progresie kalcifikujúcej aortálnej stenózy. Odporúčanie testovať Lp(a) aspoň raz za život podporované

Do redakcie došlo dňa 10. júna 2025; prijaté dňa 4. júla 2025

Adresa pre korešpondenciu: Doc. MUDr. Miriám Kozárová, PhD., IV. interná klinika UPJŠ LF a UNLP, Rastislavova 43, 041 90 Košice, Slovenská republika, e-mail: miriam.kozarova@upjs.sk

viacerými medzinárodnými odbornými spoločnosťami vrátane ESC/EAS, ako aj Bruselskou deklaráciou z 24. marca 2025 prináša nový pohľad na prevenciu a stratifikáciu KV rizika. Nádejou pre 1,5 miliardy pacientov na svete s vysokým Lp(a) je príchod inovatívnych terapií znižujúcich Lp(a). Obr. 2, Lit. 46, on-line full text (Free, PDF), www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: lipoproteín(a) – rizikový faktor – ateroskleróza – aortálna stenóza – koronárna choroba srdca

Lipoproteín(a) [Lp(a)] bol po prvýkrát popísaný profesorom Kåre Bergom v roku 1963 (1). Profesor Berg sa snažil definovať rozdiely v lipoproteínoch medzi jednotlivými ľudskými sérami použitím jednoduchého, ale dômyselného súboru imunologických metód a objavil pritom nový antigén, ktorý bol asociovaný s lipoproteínmi s nízkou hustotou (LDL-C). Malé „a“ v zátvorke označenia lipoproteínu (a) označovalo teda antigén, pretože to bola v tom čase v humánnej imunogenetike akceptovaná terminológia. Táto terminológia následne viedla k veľkému zmätku v literatúre kvôli podobnosti „apolipoproteínu (a)“ asociovaného s Lp(a) s „apolipoproteínom A“ asociovaným s HDL cholesterolom (apoA-I). Použitie písmena „a“ na opis antigénneho proteínu spojeného s časticou podobnou LDL-C však o niekoľko rokov predchádzalo vývoj terminológie apolipoproteínov.

Lipoproteín(a) je plazmatický lipoproteín pozostávajúci z častice podobnej LDL-C, v ktorej je apolipoproteín B100 (apoB) kovalentne disulfidickou väzbou viazaný na apolipoproteín(a) [apo(a)], ktorý vykazuje homológiu s plazminogénom (2). Tým, že sa apo(a) vyskytuje v rôznych izoformách, aj častice Lp(a) sa vyskytujú vo viac ako 40 rôznych veľkostiach, čo je medzi cirkulujúcimi proteínmi unikátne. Viac ako 80 % ľudí má v sére dve izoformy apo(a) s rôznymi veľkosťami, pričom každú z nich zdedili po jednom z rodičov. V plazme zvyčajne prevláda menšia izoforma (3).

Lp(a) sa produkuje prevažne v pečeni a predpokladá sa, že zohráva úlohu pri hojení rán, hoci jeho fyziologický význam je neistý a v populácii sú aj jedinci s takmer nedetekovateľnými hladinami Lp(a) (3). Častica Lp(a) má priemer menší ako 70 nm a môže voľne prechádzať cez endotel a zostať v stene artérie, a to v dôsledku silných interakcií s komponentmi extracelulárnej matrix (4). Lp(a) má veľa rôznych patologických vlastností vrátane aterosklerotických, trombogénnych a prozápalových účinkov (5).

Koncentráciu Lp(a) určujú najmä genetické faktory (až v 90 %), pričom gén *LPA* je plne exprimovaný do veku

dvoch rokov. Vo veku 5. rokov života diéta zvyčajne dosiahne také hladiny Lp(a), ktoré pretrvávajú do dospelosti (6).

Hladiny Lp(a) v malej miere môžu ovplyvniť aj negatívne faktory (6, 7). Faktory, ktoré môžu zvýšiť hladiny Lp(a) zahŕňajú diétu s vysokým obsahom sacharidov, hypotyreózu, graviditu, chronické zlyhanie obličiek, závažné zápalové stavy. Faktormi, ktoré môžu znížiť hladiny Lp(a) sú diéta s nízkym obsahom sacharidov, hypertyreóza, hormonálna substitučná liečba, závažná porucha funkcie pečene, sepsa, ťažké popáleniny, liečba tocilizumabom (inhibitor interleukínu-6).

Pohlavie a etnická príslušnosť tiež ovplyvňujú hladiny Lp(a). Najvyššie hladiny Lp(a) sú v afrických a juhoázijských populáciách, po ktorých nasleduje belošká a latinskoamerická populácia a najnižšie hladiny Lp(a) sú vo východoázijských populáciách (4). Údaje z Copenhagen General Population Study ukázali porovnateľné hladiny Lp(a) u mladších dospelých mužov a žien. U mužov sú hladiny Lp(a) minimálne ovplyvnené vekom, ale u žien dochádza k zvýšeniu hladiny Lp(a) v čase menopauzy (4).

Všetky v súčasnosti dostupné laboratórne testy Lp(a) sú vhodné na stanovenie Lp(a), aj keď je potrebná väčšia štandardizácia merania Lp(a). Aktuálne platné usmernenia ESC/EAS 2025 odporúčajú merať Lp(a) v molárnych jednotkách (nmol/l), ale pre klinické účely sa pripúšťa aj meranie v hmotnostnej koncentrácii (mg/dl) (7). Konverzia medzi mg/dl a nmol/l konverzným koeficientom sa neodporúča, lebo môže viesť k nepresnostiam. Odporúčania Bruselskej deklarácie z 24. marca 2025, ako aj ESC/EAS z augusta 2025 hovoria, že je potrebné testovať Lp(a) aspoň raz za život u každého pacienta (7, 8). Po menopauzálnnej tranzícii by sa mali pacientky s hraničnými premenopauzálnymi hodnotami Lp(a) pretestovať ešte raz. Skrining hladín Lp(a) je osobitne dôležitý u mladších pacientov s familiárnou hypercholesterolémiou alebo predčasným kardiovaskulárnym ochorením (KVO), ako aj u pacientov s pozitívnou rodinnou anamnézou predčasných KVO (7). KV riziko stúpa už pri hladinách Lp(a) 30 mg/dl (62 nmol/l) – 50 mg/dl

(105 nmol/l) a stáva sa klinicky relevantným pri hodnotách Lp(a) nad 50 mg/dl (105 nmol/l). Hodnoty Lp(a) nad 50 mg/dl (105 nmol/l) má pritom až 20 % populácie, t. j. 1 až 1,5 miliardy ľudí na celom svete (8). Veľmi podobné distribučné hladiny Lp(a) ako v Copenhagen General Population Study boli dokázané aj slovenskej populácii v štúdi Lacková a kol. z roku 2024 (obrázok 1) (9, 10).

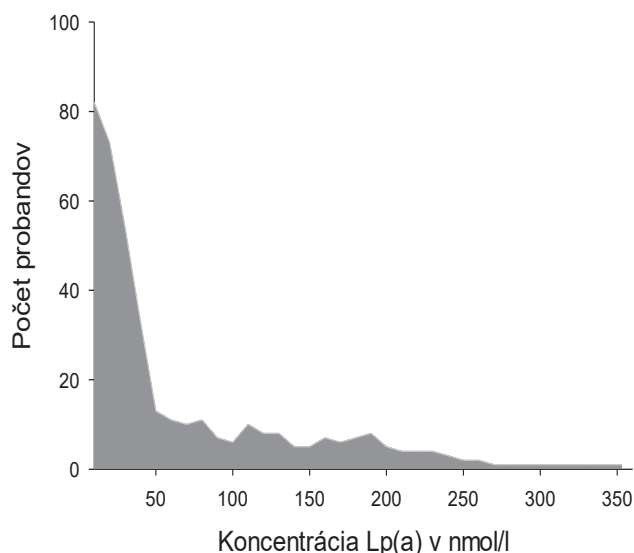
Hodnota Lp(a) > 50 mg/dl (105 nmol/l) by sa mala podľa aktualizovaných odporúčaní ESC/EAS 2025 považovať u všetkých pacientov za biomarker KV rizika, ktorý môže viesť k reklasifikácii pacienta do vyššej kategórie KV rizika (trieda dôkazu IIa, úroveň B) (7).

Úloha genetických variantov v regulácii Lp(a) a jeho aterogenicite

Genetické štúdie otvorili cestu poznania regulácie Lp(a) a poskytli tiež informácie o kauzálnej súvislosti medzi Lp(a) a KVO. Historicky bol kľúčovým momentom v tomto procese objav polymorfizmu veľkosti apo(a) skupinou Gerda Utermanna v roku 1987 (11). Identifikovaných bolo šesť izoform apo(a), kľúčovej zložky Lp(a), nazvaných F až S4. Následne sa však zistilo, že v rámci lokusu pre gén pre apo(a) existuje 10 rôznych typov kringlu-IV (kringl – z dŕnčiny pračlík, KIV typ 1-10) a kringel-IV typ 2 (KIV-2) sa môže opakovať až viac ako 40-krát, výsledkom čoho je obrovský polymorfizmus s veľkosťou apo(a) 300 až 800 kilodaltonov. Polymorfizmus opakovaní KIV-2 génu *LPA* je zodpovedný za približne 30 – 70 % variability koncentrácie Lp(a).

Zásadná je silná inverzná korelácia medzi počtom opakovaní KIV-2 a koncentráciou Lp(a). Ľudia s malým počtom repetícií KIV-2 majú zvyčajne vysokú koncentráciu Lp(a), zatiaľ čo tí, ktorí majú veľký počet repetícií KIV-2, majú zvyčajne nízku koncentráciu Lp(a). To je dôležité z klinického hľadiska, pretože pacienti, ktorí majú malú izoformu apo(a) s nízkym počtom opakovaní KIV-2, majú viac ako dvojnásobne zvýšené riziko KVO, ako aj cerebrovaskulárnych ochorení (10, 12).

Problematika aterogenicity Lp(a) nekončí len pri veľkosti izoformami. U nepribuzných jedincov s rovnakým počtom opakovaní KIV-2 sa hladiny Lp(a) môžu dramaticky odlišovať až 200-krát. Napríklad koncentrácia Lp(a) u ľudí s 20 opakovaniami KIV-2 sa môže pohybovať od 0,1 mg/dl do takmer 200 mg/dl. Ale v rámci rodín, kde



Obrázok 1 Distribúcia hladín lipoproteínu (a) v slovenskej populácii (10)

sú identické alely, je variabilita hladín Lp(a) menej ako dvojnásobná, čo znamená, že existujú aj iné genetické varianty, ktoré regulujú koncentráciu Lp(a) odlišným mechanizmom ako veľkosťou izoformami apo(a).

V celogenómovej asociačnej štúdi (GWAS) Macka et al. bolo identifikovaných viac ako 2000 jednonukleotidových polymorfizmov (SNP – single nucleotide polymorphisms), ktoré boli významne asociované s koncentraciami Lp(a), z ktorých 48 malo nezávislý vzťah s koncentraciami Lp(a) (13).

V roku 2009 Robert Clarke a jeho skupina identifikovali dva SNP (rs10455872 a rs3798220), ktoré boli silno asociované nielen s koncentráciou Lp(a), ale aj so zvýšeným rizikom koronárnej choroby srdca (14). Nositelia týchto dvoch SNP majú zvyčajne malé izoformy apo(a), a preto vyššie koncentrácie Lp(a). Tieto dva jednonukleotidové polymorfizmy sa označujú doteraz ako tzv. Clarkove SNP.

V populácii UK Biobank s viac ako 400 000 účastníkmi bolo dokumentované, že ľudia, ktorí nemali ani jeden z dvoch tzv. Clarkových SNP, mali pomerne nízku priemernú koncentráciu Lp(a) (14 nmol/l) (6). Naopak tí, ktorí mali jeden z týchto polymorfizmov (rs10455872 alebo rs3798220), mali 10-násobne vyššie hladiny Lp(a) (146 nmol/l). Jedinci, ktorí mali oba Clarkove SNP, mali takmer 20-násobne zvýšenú koncentráciu Lp(a) (až do hodnoty 262 nmol/l). Clarkove SNP tiež zvýšili KV riziko

do takej miery, že nositelia jedného z genetických variantov mali o 47 % zvýšené riziko KVO a tí, ktorí mali oba varianty, mali takmer o 90 % vyššie riziko KVO (6).

Diskordantné fenotypy Lp(a)

V ostatných rokoch sa prejavil významný záujem o štúdium takzvaných „diskordantných“, t. j. nezhodných fenotypov“, t. j. fenotypov ľudí s malými izoformami apo(a) s nízkym počtom opakovaní KIV-2, ktorí majú neočakávané nízke koncentrácie Lp(a).

LPA je tzv. kamuflážový gén, ktorý je ťažké rozlíšiť sekvenovaním novej generácie (next generation sequencing, NGS). Vedecké skupiny Schachtl-Riessovej a Coassina vyvinuli odlišný prístup na skúmanie repetitívnej oblasti KIV-2 a zistili, že v nej existuje viac ako 500 rôznych variantov (15, 16). Z funkčného hľadiska sú najdôležitejšie dva bežné varianty miesta zostrihu 4925G>A a 4733G>A. V populácii je 22 % frekvencia nositeľov mutácie 4925G>A, čo je spojené so znížením Lp(a) až o 31 mg/dl. Frekvencia nositeľov mutácie 4733G>A je v populácii ešte vyššia (okolo 38 %) a je spojená so znížením Lp(a) o 14 mg/dl (6, 15). Približne 5 % populácie má oba varianty, t. j. 4925G>A a 4733G>A a má výrazne zníženú koncentráciu Lp(a). Údaje UK Biobank ukázali, že títo jedinci majú o 12 % nižšie riziko vzniku

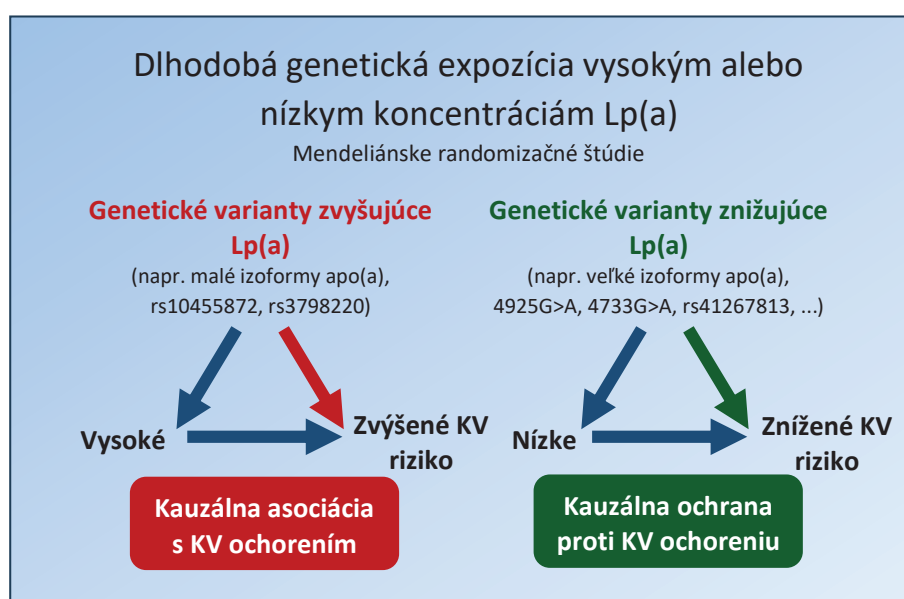
KV príhody, a keď sa porovnali s nosičmi Clarkových SNP (rs10455872 a rs3798220), ich riziko sa znížilo o 30 %.

Tieto Mendeliánske randomizačné štúdie silno podporujú kauzálnu súvislosť medzi vysokou koncentráciou Lp(a) a zvýšeným rizikom KVO a nízkou koncentráciou Lp(a) a zníženým KV rizikom. Prehľadne sú tieto vzťahy ilustrované na **obrázku 2** (17).

Lp(a) ako KV rizikový faktor

Asociácia medzi koncentráciou Lp(a) a rizikom aterosklerózou podmienených kardiovaskulárných ochorení (ASCVD) je kontinuálna. Pri hladine Lp(a) 100 mg/dl (~250 nmol/l) sa približne zdvojnásobuje riziko ASCVD, bez ohľadu na základné absolútne riziko ASCVD (18). Koncentrácia Lp(a) nad 430 nmol/l sa považuje za ekvivalent neliečenej heterozygotnej formy familiárnej hypercholesterolémie. Kombinácia familiárnej hypercholesterolémie s vysokým alebo extrémne vysokým Lp(a) je možná a extrémne zvyšuje KV riziko pacienta (19).

Hladiny Lp(a) sú pri narodení veľmi nízke, ale pomerne rýchlo stúpajú ku koncentráciám, ktoré sa približujú úrovni dospelých už vo veku 15 mesiacov. Údaje z Copenhagen Baby Heart Study vrátane podštúdie 450 novorodencov dokazujú, že hladiny Lp(a) nad 90. percentilom pri pôrode sú prediktorom pre zvýšené hladiny v 15. mesiaci (20).



Obrázok 2 Vzťah génových variantov k hladine Lp(a) (modifikované podľa 17)

Prvá Mendeliánska randomizačná štúdia Björnsona et al. s použitím údajov UK Biobanky od takmer 500 000 ľudí dokázala, že Lp(a) je približne 6- až 7-krát atero- génnejší než častice LDL-C (21). Častice LDL-C sú oveľa hojnejšie zastúpené v cirkulácii ako častice Lp(a) (LDL-C v milimolárnych, Lp(a) v nanomolárnych koncentráciách), a teda LDL-C viac prispieva k ateroskleróze. Vo vyjadrení rizika na 1 časticu (per particle risk) však Lp(a) pred- stavuje podstatne väčšie atero- génne riziko ako LDL-C.

Marston et al. vo svojej kohortovej analýze takmer 360 000 pacientov UK Biobanky v primárnej prevencii aterosklerózy dokázali, že častice Lp(a) predstavujú takmer 5-krát väčšie KV riziko ako častice non-Lp(a) častice obsahujúce apoB (22).

Štúdia Dzoba et al. poskytla dôkazy, že špecifické druhy lipidov môžu zvýšiť prozápalové účinky Lp(a), čo ďalej zvyšuje KV riziko (23). Konkrétne dokázali, že zdraví jedinci so zvýšeným Lp(a) majú tiež zvýšené hladiny diacylglycerolov a hladiny lysofosfatidovej kyseliny. Diacylglyceroly pritom aktivujú a indukujú prozápalový proces v monocytoch.

Údaje o aterogenicite Lp(a) podporila metaanalýza šiestich placebom kontrolovaných statínových štú- dií s 27 658 pacientmi Bhatia et al., ktorí dokázali, že pre každý kvartil dosiahnutej hladiny LDL-C bolo stále zvýšené riziko ASCVD príhod u pacientov so zvýšeným Lp(a) v porovnaní s pacientmi s nízkym Lp(a). Zvýšené KV riziko spôsobené Lp(a) teda možno zmierniť, ale nie úplne eliminovať znížením hladín LDL-C (24).

Lp(a) a KVO

Lp(a) je nezávislý rizikový faktor KVO a zvýšené hladiny Lp(a) sú spojené so zvýšeným rizikom koronárnej choroby srdca, infarktu myokardu (IM), kalcifikujúcej stenózy aortál- nej chlopne (AVS), ischemickej cievej mozgovej príhody, periférneho artériového ochorenia dolných končatín (6, 7).

Zvýšené hladiny Lp(a) sú spojené s vyšším rizikom úmrtnosti zo všetkých príčin a úmrtia na KVO v bežnej populácii aj u pacientov s KVO. V primárnej prevencii hladiny Lp(a) nad 75. percentilom zvyšovali riziko IM a AVS a hladiny nad 90. percentilom zvyšovali riziko srdcového zlyhania. Riziko úmrtnosti na KVO a ischemic- kej cievej mozgovej príhody sa zvyšovalo s hladinami Lp(a) nad 95. percentilom (6).

V štúdií Copenhagen City Heart Study bol pomer rizík (HR) pre infarkt myokardu 1,7 u jedincov s kon- centráciou Lp(a) 30 – 76 mg/dl (75 – 190 nmol/l) po 17 rokoch sledovania a HR 6,7 u jedincov s hladinou Lp(a) > 117 mg/dl (292,5 nmol/l) (25).

V štúdií INTERHEART bola koncentrácia Lp(a) > 50 mg/dl (125 mmol/l) spojená so zvýšeným rizikom IM (pomer šancí, OR 1,48; 95 % CI 1,43 – 1,67, $p < 0,001$), nezávisle od iných rizikových faktorov KVO vrátane diabetes mellitus, fajčenia a artériovej hypertenzie (26).

V sekundárnej prevencii boli hladiny Lp(a) > 80. percentil významným prediktorom pre opakované KV príhody u pacientov s ischemickou chorobou srdca liečených statínmi (pomer šancí, OR 1,40, 95 % CI 1,15 – 1,71), ale nie vtedy, keď bola východisková hladina LDL-C < 130 mg/dl (< 3,4 mmol/l) (6).

Údaje z Copenhagen General Population Study u pacientov s anamnézou ASCVD, sledovaných počas mediánu 5 rokov, ukázali adjustované pomery inciden- cie závažných nežiaducich KV príhod (MACE) 1,28 pre hladiny Lp(a) 10 – 49 mg/dl (18 – 104 nmol/l), 1,44 pre hladiny Lp(a) 50 až 99 mg/dl (105 – 213 nmol/l) a 2,14 pre hladiny Lp(a) ≥ 100 mg/dl (≥ 214 nmol/l) v porovnaní s Lp(a) < 10 mg/dl (27).

V štúdiách FOURIER a ODYSSEY OUTCOMES bola vysoká hladina Lp(a) spojená so zvýšeným rizikom re- cidivujúcich KV príhod u pacientov s dokázaným KVO bez ohľadu na hladinu LDL-C (28, 29).

Lp(a) a aortálna stenóza

Zvýšené hladiny Lp(a) majú najsilnejší vzťah ku kalcifi- kujúcej AVS. U jedincov v najvyššom percentile hladín Lp(a) bolo riziko AVS HR 2,90 (CI 1,8 – 4,90) (30). Proces rozvoja aortálnej stenózy začína aortosklerózou, ktorá sa dá dokázať CT vyšetrením. Množstvo kalcia v aortálnej chlopni je najsilnejším prediktorom progresie AVS.

Gén, ktorý mal najsilnejší vzťah k aortálnej stenóze v celogenómových štúdiách je gén *LPA*. Nositelia dvoch alel G rs 10455872 polymorfizmu (A/G) mali v Epic Nor- folc Study najvyššie riziko rozvoja a progresie AVS (31).

Zásadnou je tiež otázka, či sa kalcifikujúca aortálna stenóza vyvíja nezávisle od koronárnej choroby srdca. Zo štúdie Epic Norfolk Study vyplýva nezávislý vzťah Lp(a) ku kalcifikujúcej aortálnej stenóze bez ohľadu na

prítomnosť, respektíve neprítomnosť koronárnej choroby srdca (31).

Známa skutočnosť, že statíny neovplyvňujú hladinu Lp(a), respektíve môžu hladinu Lp(a) aj zvýšiť, by mohla čiastočne vysvetľovať aj skutočnosť, že statíny sú neúčinné v kontrole progresie aortálnej stenózy.

Čo sa týka mechanizmu vzťahu medzi Lp(a) a aortálnou stenózou, tak okrem prozápalových a proaterosklerotických vlastností Lp(a), je zásadný enzým autotaxín, ktorý je adipokínom a oxidáciou fosfolipidov generuje kyselinu lysofosfatidovú, ktorá je po nadviazaní na valvulárne intersticiálne bunky následne zodpovedná za aktiváciu NFκB kaskády s proinflatórnym účinkom. Sekrécia niektorých interleukínov, napríklad IL-6 aktivuje dentínový matrix proteín 1 (DMP-1), ktorý je kostným morfogenickým proteínom s mineralizačným účinkom a vedie k osteogenickej tranzícii aortálnej chlopne a formácii depozitov kalcia. DMP-1 podporuje osteogénnu transdiferenciáciu valvulárnych intersticiálnych buniek. Per particle riziko naviazania autotaxínu na Lp(a) je 3x vyššie ako na časticu LDL-C (32). Skríning hladín Lp(a) a liečba špecifickými Lp(a) znižujúcimi terapiami by mohla v budúcnosti významne ovplyvniť prognózu pacientov s aortálnou stenózou a zabrániť jej progresii už v štádiu mikrokalcifikácií aortálnej chlopne.

Liečba vysokého Lp(a)

Aj keď v súčasnosti nie je pochyb o tom, že včasná identifikácia zvýšeného Lp(a) môže významne meniť stratifikáciu KV rizika, nedostupnosť terapií špecificky zameraných na zníženie Lp(a) môže odrážať od zahnutia testovania Lp(a) v lipidových profiloch. U jedincov so zvýšeným Lp(a) usmernenia odporúčajú včasnú, intenzívnu liečbu iných rizikových faktorov aterosklerózy (30 – 33). Terapie indikované na zníženie LDL-C, ktoré súčasne znižujú Lp(a), zahŕňajú inhibítory PCSK9, inkilisiran, Lp(a) aferézu (33 – 36). Zníženie Lp(a) pri liečbe inhibítormi PCSK9 a inkilisiranom je približne na úrovni 25 – 30 %. Pri Lp(a) aferéze jednorazová procedúra dokáže akútne znížiť Lp(a) o približne 60 – 75 %, čo sa prejavilo znížením ročnej incidencie KV príhod o 78 – 86 %. K dnešnému dňu nie sú ukončené žiadne randomizované kontrolované štúdie, ktoré by dokazovali, že zníženie Lp(a) zlepšuje KV prognózu, ale je dokázané, že zníženie KV rizika pri liečbe inhibítormi PCSK9 je väčšie

u jedincov s vyššími hladinami Lp(a) ako u jedincov s nižšími hladinami Lp(a) (33 – 35).

Niacín (vitamín B3) patril medzi najstaršie lieky, ktoré znižujú Lp(a), a to pri dávke 1 – 3 g denne v podobe predĺženej formy o 20 – 30 %. V metaanalýze 14 randomizovaných klinických štúdií s 9 013 osobami bol pokles Lp(a) o 22,9 % (95 % CI 27,3 – 18,5) (37). Liečba niacínom má viacero nežiaducich účinkov, neviedla k zníženiu výskytu KV príhod, a preto sa neodporúča (38).

Statíny môžu spôsobiť mierne zvýšenie Lp(a), ale ich priaznivé KV účinky spojené so znížením LDL-C jednoznačne podporujú stratégiu neprerušit liečbu statínmi u pacientov so zvýšeným Lp(a). Aj aktualizované odporúčania ESC/EAS 2025 zdôrazňujú liečbu vysokodávkovaným statínom u pacientov s vysokým Lp(a) (7).

Rastúci počet sľubných výsledkov z klinických štúdií liečiv špecificky zacielených na Lp(a), t. j. antisense oligonukleotidy (ASO) – pelacarsen, malé interferujúce RNA (siRNA) – olpasiran, zerlasiran a malé molekuly – muvalaplin, snád' dramaticky podporia rozšírenie testovania Lp(a). Pelacarsen a olpasiran znižujú Lp(a) až o 90 %. Prebiehajúce randomizované klinické štúdie HORIZON s pelacarsenom (antisense oligonukleotidy, ASO) a OCEAN(a) s olpasiranom (siRNA) sa už dostali do 3. fázy klinického testovania a očakávame v rokoch 2025 – 2026 ich výsledky. Možným rizikom vyplývajúcim z dosiahnutia nízkych hladín Lp(a) predstavuje vznik diabetes mellitus 2. typu (DM2T), pričom táto hypotéza vychádza z epidemiologických štúdií, ktoré detekovali pri DM2T nízke hladiny Lp(a) (39). Novšie štúdie však túto asociáciu nepodporujú (40).

V roku 2024 boli predstavené výsledky klinických štúdií s dvoma novými liečivami na zníženie Lp(a). Ide o malú interferujúcu RNA (siRNA) zerlasiran a malú molekulu muvalaplin (41, 42). Obe liečivá preukázali vysokú účinnosť pri znižovaní hladín Lp(a) (pokles približne o 80 – 85 % v skupinách s najvyššou dávkou). Zerlasiran ovplyvňuje syntézu apo(a) v pečeni a podáva sa subkutánne raz za 16 – 24 týždňov. Muvalaplin je perorálny selektívny inhibít tvorby Lp(a) podávaný jedenkrát denne. V štúdií fázy 2 KRAKEN, ktorá zahŕňala 233 dospelých pacientov s vysokým KV rizikom a hladinami Lp(a) ≥ 175 nmol/l, muvalaplin významne znížil hladiny Lp(a) v priebehu 12 týždňov. Pri dávkach 10 mg, 60 mg a 240 mg denne došlo k poklesu Lp(a) o 47,7 %, 81,6 % a 85,7 % v porovnaní s placebom (42).

V poslednom desaťročí bola otvorenou a stále diskutovanou otázkou liečba kyselinou acetylsalicylovou u pacientov s vysokým Lp(a) s nekonzistentnými závermi z klinických štúdií. Mnohí odborníci však kyselinu acetylsalicylovú svojim pacientom s vysokým Lp(a) podávali aj v primárnej prevencii, pričom vychádzali z post-hoc analýzy štúdie Women's Health Study, ktorá dokázala významný benefit nízkych dávok aspirínu (100 mg/obdeň) u žien s alelou C v génovom polymorfizme rs3789220 LPA spojeným s vysokým Lp(a) (HR 0,44; 95 % CI 0,20 – 0,94), zatiaľ čo u žien bez tohto genetického znaku bol efekt liečby minimálny (HR 0,91; 95 % CI 0,77 – 1,08). V roku 2025 máme dostatok dát na liečbu kyselinou acetylsalicylovou, ktorá je spojená s ~50 % redukciou rizika ASCVD príhod u jedincov s Lp(a) > 50 mg/dl (43 – 46). Potrebné sú však ďalšie randomizované štúdie.

Budúcnosť liečby pacientov s vysokým Lp(a) predstavuje aj génová editácia CTX320 CRISPR/Cas9 (CRISPR Therapeutics).

Záver

Mendeliánske randomizované štúdie nám poskytli silné dôkazy o tom, že zvýšené hladiny Lp(a) sú nezávislým kauzálnym rizikovým faktorom ASCVD, a to koronárnej choroby srdca, IM, aortálnej stenózy, ischemickej cievnjej mozgovej príhody, periférneho artériového obliterujúceho ochorenia dolných končatín. Genetické štúdie tiež poskytli dôkazy, že zníženie Lp(a) môže mať zásadný klinický prínos v znížení KV a cerebrovaskulárneho rizika. Máme niekoľko sľubných terapeutických možností, u ktorých však musíme počkať na výsledky intervenčných štúdií 3. fázy, ktoré snád poskytnú dôkazy, že dramatické zníženie Lp(a) zníži aj riziko ASCVD. Dôležité je však v prvom rade implementovať do klinickej praxe Bruselskú deklaráciu a aktualizované odporúčania ESC/EAS 2025 o dôležitosti rutinného testovania Lp(a) minimálne raz za život pacienta.

Táto práca bola podporená projektom VEGA č. 1/0686/24 a KEGA č. 011UPJŠ-4/2023.

Literatúra

1. Berg K. A new serum type system in man – the LP system. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1963;59:369-382.
2. Koutsogianni AD, Liamis G, Liberopoulos E, Adamidis PS, Florentin M. Effects of Lipid-Modifying and Other Drugs on Lipoprotein(a) Levels-Potent Clinical Implications. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023;16:750.
3. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:692-711.
4. 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 [published correction appears in *Eur Heart J.* 2020;41:4255. doi: 10.1093/eurheartj/ehz826.]. *Eur Heart J.* 2020;41:111-188.
5. Kronenberg F. Lipoprotein(a). In: von Eckardstein A, Binder CJ, eds. *Prevention and Treatment of Atherosclerosis: Improving State-of-the-Art Management and Search for Novel Targets.* Cham (CH): Springer; 2021:201-232.
6. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J.* 2022;43:3925-3946.
7. Mach F et al. Atherosclerosis, <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2025.120479>
8. Kronenberg F, Bedlington N, Ademi Z, et al. The Brussels International Declaration on Lipoprotein(a) Testing and Management. *Atherosclerosis.* Published online May 5, 2025. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2025.119218
9. Kamstrup PR, Neely RDG, Nissen S, Landmesser U, Haghighi A, Costa-Scharplatz, et al. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease: sifting the evidence to guide future research. *Eur J Prev Cardiol.* 2024;31:903-914.
10. Lackova A, Gdovinova Z, Kozarova M, Koreň D, Lacko M. Lipoprotein (a) concentration as a risk factor for ischaemic stroke and its subtypes. *Neurol Neurochir Pol.* 2024;58:316-322.
11. Utermann G, Menzel HJ, Kraft HG, Duba HC, Kemmler HG, Seitz C. Lp(a) glycoprotein phenotypes. Inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentrations in plasma. *J Clin Invest.* 1987;80:458-465.
12. Lacková A, Kozárová M. Lipoprotein(a) ako rizikový faktor ischemických cievnych mozgových príhod, *Neurolog. Praxi.* 2021;22:404-407.
13. Mack S, Coassin S, Rueedi R, Yousri NA, Seppälä I, Gieger, et al. A genome-wide association meta-analysis on lipoprotein (a) concentrations adjusted for apolipoprotein (a) isoforms. *J Lipid Res.* 2017;58:1834-1844.
14. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, Goel A, Heath SC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med.* 2009;361:2518-2528.
15. Coassin S, Erhart G, Weissensteiner H, Guimarães de Araújo ME, Lämica C, Schönherr S, et al. A novel but frequent variant in LPA KIV-2 is associated with a pronounced Lp(a) and cardiovascular risk reduction. *Eur Heart J.* 2017;38:1823-1831.
16. Schachtl-Riess JF, Kheirkhah A, Grüneis R, di Maio S, Schoenherr S, Streiter G, et al. Frequent LPA KIV-2 Variants Lower Lipoprotein(a) Concentrations and Protect Against Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78:437-449.
17. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG. Consensus and guidelines on lipoprotein(a) – seeing the forest through the trees. *Curr Opin Lipidol.* 2022 Dec 1;33:342-352.

18. Kamstrup PR, Neely RDG, Nissen S, Landmesser U, Haghighi A, Costa-Scharplatz et al. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease: sifting the evidence to guide future research. *Eur J Prev Cardiol.* 2024;31:903-914.
19. Kozarova M, Lackova A, Kozelova Z, Tomco L. Lipoprotein (a): A Novel Cardiovascular Risk Factor. *Balkan Med J.* 2023;40:234-235.
20. Strandkjær N, Hansen MK, Nielsen ST, Frikke-Schmidt R, Tybjaerg-Hansen A, Børge Nordestgaard BG, et al. Lipoprotein(a) Levels at Birth and in Early Childhood: The COMPARE Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107:324-335.
21. Björnson E, Adiels M, Taskinen MR, et al. Lipoprotein(a) Is Markedly More Atherogenic Than LDL: An Apolipoprotein B-Based Genetic Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2024;83:385-395.
22. Marston NA, Melloni GEM, Murphy SA, Morze J, Kamanu FK, El-linor PT, et al. Per-Particle Cardiovascular Risk of Lipoprotein(a) vs Non-Lp(a) Apolipoprotein B-Containing Lipoproteins. *J Am Coll Cardiol.* 2024;83:470-472.
23. Dzobo KE, Cupido AJ, Mol BM, Stiekema LCA, Versloot M, Winkelmeijer M, et al. Diacylglycerols and Lysophosphatidic Acid, Enriched on Lipoprotein(a), Contribute to Monocyte Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2024;44:720-740.
24. Bhatia HS, Wandel S, Willeit P, Lesogor A, Bailey K, Ridker PM, et al. Independence of Lipoprotein(a) and Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Mediated Cardiovascular Risk: A Participant-Level Meta-Analysis. *Circulation.* 2025;151:312-321.
25. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA.* 2009;301:2331-2339.
26. Paré G, Çaku A, McQueen M, Anand SS, Enas E, Clarke R, et al. Lipoprotein(a) Levels and the Risk of Myocardial Infarction Among 7 Ethnic Groups. *Circulation.* 2019;139:1472-1482.
27. Madsen CM, Kamstrup PR, Langsted A, Varbo A, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a)-Lowering by 50 mg/dL (105 nmol/L) May Be Needed to Reduce Cardiovascular Disease 20% in Secondary Prevention: A Population-Based Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40:255-266.
28. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation.* 2019;139:1483-1492.
29. Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, Bhatt DL, Diaz R, Edelberg JM, et al. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:133-144.
30. Arsenault BJ, Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and cardiovascular and valvular diseases: A genetic epidemiological perspective. *Atherosclerosis.* 2022;349:7-16.
31. Arsenault BJ, Boekholdt SM, Dubé MP, Rhéaume E, Wareham NJ, Khaw K-T, et al. Lipoprotein(a) levels, genotype, and incident aortic valve stenosis: a prospective Mendelian randomization study and replication in a case-control cohort. *Circulation: Cardiovascular Genetics.* 2014;7:304-314.
32. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV, Peloso GM, et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2013;368:503-512.
33. Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can J Cardiol.* 2021;37:1129-1150.
34. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;139:e1082-e1143. [published correction appears in *Circulation.* 2019 Jun 18;139:e1182-e1186. [published correction appears in *Circulation.* 2023 Aug 15;148:e5.
35. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, Koschinsky ML, McNeal CJ, Nordestgaard BG, et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association [published correction appears in *J Clin Lipidol.* 2022 Sep-Oct;16:e77-e95]. *J Clin Lipidol.* 2019;13:374-392.
36. Koutsogianni AD, Liamis G, Liberopoulos E, Adamidis PS, Flor-entin M. Effects of Lipid-Modifying and Other Drugs on Lipoprotein(a) Levels-Potent Clinical Implications. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023;16:750.
37. Sahebkar A, Reiner Ž, Simental-Mendía LE, Ferretti G, Cicero AF. Effect of extended-release niacin on plasma lipoprotein(a) levels: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Metabolism.* 2016 Nov;65:1664-1678.
38. Sosnowska B, Toth PP, Razavi AC, Remaley AT, Blumenthal RS, Banach M. 2024: The Year in Cardiovascular Disease – The Year of Lipoprotein(a) – Research Advances and New Findings. *Archives of Medical Science.* 2025;21:355-373.
39. Tsimikas S. In search of a physiological function of lipoprotein(a): causality of elevated Lp(a) levels and reduced incidence of type 2 diabetes. *J Lipid Res.* 2018;59:741-744.
40. Goławski M, Lejawa M, Banach M, Jóźwiak J, Gierlotka M, Osadnik T. Association between Lp(a) and T2D: a Mendelian randomization study. *Arch Med Sci.* 2024;20:1002-1005.
41. Nissen SE, Wang Q, Nicholls SJ, et al. Zerasiran-A Small-Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a): A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2024;332(23):1992-2002.
42. Nicholls SJ, Ni W, Rhodes GM, et al. Oral Muvalaplin for Lowering of Lipoprotein(a): A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2025;333:222-231..
43. Razavi AC, Bhatia HS. Role of Aspirin in Reducing Risk for Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Individuals with Elevated Lipoprotein(a). *Curr Atheroscler Rep.* 2025;27:49.
44. Lacaze P, Bakshi A, Riaz M, Polekhina G, Owen A, Bhatia HS, et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Relation to Lipoprotein(a) Genotypes [published correction appears in *J Am Coll Cardiol.* 2022;80:1963.]. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80:1287-1298.
45. Bhatia HS, Trainor P, Carlisle S, Tsai MY, Criqui MH, DeFilippis A, et al. Aspirin and Cardiovascular Risk in Individuals With Elevated Lipoprotein(a): The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc.* 2024;13:e033562.
46. Razavi AC, Richardson LC, Coronado F, Dzaye O, Bhatia HS, Mehta A, et al. Aspirin use for primary prevention among US adults with and without elevated Lipoprotein(a). *Am J Prev Cardiol.* 2024;18:100674.