

Lipoprotein a [Lp(a)] Değerinin Güncel Kardiyoloji Literatüründeki Yeri

Dr. Tuğba Aktemur

Lipoprotein a [Lp(a)] Değerinin Güncel Kardiyoloji Literatüründeki Yeri

Hazırlayan: Dr. Tuğba Aktemur

Giriş

Lipoprotein a [Lp(a)], düşük molekül ağırlıklı bir protein olup çoklu yolaklar üzerinden etki göstermekte ve proinflamatuvar, aterojenik ve trombojenik özelliklere sahiptir. Artmış Lp(a) değerinin kardiyovasküler olaylar ve aort stenozu ile nedensellik ilişkisi daha önce yapılan araştırmalar ile gösterilmiştir. Her ne kadar kolesterol düşürücü tedavide LDL değerinin düşük olması hedef gösterirse de, güncel bilgiler ışığında Lp(a) değerinin 50 mg/dl üzerinde olması kardiyovasküler olaylar için bir sınır değer olarak kabul edilmektedir. 2022 yılı Avrupa Ateroskleroz Derneği'nin yayınladığı metne göre, iskemik olay geçiren genç erişkin ve yetişkinlerde, ömürde en azından bir kez Lp(a) değerinin bakılması önerilmiştir. ESC 2024 kongresinde Lp(a) değerinin klinik pratiğe etkisi ile ilgili bazı çalışmalar yayınlanmış ve Lp(a) değerinin sağ kalımı on görmede bilgi sağlayabileceğini ortaya konulmuştur. Bu bölümde bu çalışmaları özetlemeye çalıştık.

Çalışma-1: Lipoprotein(a) levels and cholesterol efflux capacity: inverse association and impact on atherosclerosis in familial hypercholesterolemia patients on lipid lowering

Therapy

Amaç: Ailevi hiperkolesterolemi tanısı olup lipid düşürücü tedavi alan hastalarda, ABCA-1'den bağımsız kolesterol akış kapasitesinin Lp(a) ile ters orantısı incelendi.

Yöntem: Bu kesitsel çalışmaya klinik olarak FH tanısı almış ve lipid düşürücü tedavi alan 371 hasta dahil edilmiştir. Lp(a) enzimatik yolaklar ile ölçüldü. Artmış kolesterol akış kapasitesi, apolipoprotein B depleasyonu yapılmış plazma ve cAMP ile uyarılmadan ABCA1 aşırı ekspresyonu 3Hkolesterollabeled mJ774.1 hücreleri ile ölçüldü.

Sonuçlar: Ortalama yaş 55 ± 16 olup 191'i (%51) kadındı. Ortalama serum Lp(a) düzeyi 18,7 mg/dL idi. Bir Japon popülasyonunda daha önce bildirilen ortalama seviyeden (13 mg/dL) daha yüksekti. 119 hastanın (%32) serum Lp(a) düzeyleri 30 mg/dL veya daha yüksekti ve anlamlı derecede daha düşük kolesterol akış kapasitesi değerlerine sahipti ($P=0,0015$). Bu negatif ilişki yaş, cinsiyet, BMI, sigara içme durumu, serum LDL kolesterolü, çoklu doğrusal regresyon modelinde serum trigliseritleri ve eGFR alınan çoklu regresyon modelinde de persiste etmiştir (beta kat sayısı: 0,047, %95 CI: 0,075, 0,019, $P=0,0011$). Ek olarak, hem Lp(a) > 30 mg/dL hem de kolesterol akış kapasitesi medyandan düşük olan hastalar daha yüksek bir kornea arkus yüzdesine, daha kalın Aşil tendonlarına, daha fazla karotis media kalınlığı ve daha yüksek bir kardiyovasküler hastalık prevalansına sahipti.

Özet: Çalışma göstermiştir ki, ailevi hiperkolesterolemisi olup antilipidemik tedavisi alan hastalarda Lp(a) değeri ile kolesterol akış kapasitesi ile ters bir ilişki vardır. Lp(a) ABCA1'den bağımsız kolesterol akış kapasitesini, peripheral hücrelerden kolesterol difüzyonunu da içerecek şekilde bloke edebilmektedir.

Çalışma-2: Deciphering lipoprotein (a) atherogenicity with use of high-throughput proteomics

Amaç: Proteom-wide imzalı Lp(a) konsantrasyonlarını ölçmek ve Lp(a)'nın yol açtığı yolakları tanımlayabilmek ana amaçtır.

Yöntem: 502 364 adet olgu taranmış ve proteomic alt çalışmaya katılmayanlar ve Lp(a) değeri olmayanlar dışlama kriteri olarak kabul edilmiştir. Dışlama kriterleri uygulandıktan sonra 41.123 adet olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalardan başlangıç kanı olarak açlık halinde olmayan serum ve plazma örnekleri alınmıştır. Serum Lp(a) değerleri ölçülmüştür. Aynı örneklerden eş zamanlı olarak Olink metodu kullanılarak 2920 protein analiz edilmiştir. Genel lineer model kullanılarak serum lipoprotein a değerini düzenleyen moleküller saptanmaya çalışılmıştır.

Sonuçlar: 2053 olguda takiplerde coroner arter hastalığı tespit edilmiştir. 167 proteinin Lp(a) ile arttığı tespit edilmiştir ve bu proteinlerin 53'ü yüksek kardiyovasküler hastalık ile ilişkili bulunmuştur. 212 proteinin Lp(a) tarafından azaldığı gösterilmiştir, bunun 35'inin yüksek kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Lp(a) ile artan yolaklarda en etkin yolağın IGF transport mekanizması olduğu gösterilirken, Lp(a) ile azalan mekanizmada en sık gösterilen yolak FGFR2 olarak gösterilmiştir.

Yorum: Lp(a)'nın plazma proteomları üzerinde hem proaterojenik hem de antiaterojenik etkileri gösterilmiştir. Lp(a) aterojenik potansiyeli multiple moleküler yolakların modülasyonu ile ilişkilidir ve trombosit ve nötrofil cevapları, hücre sinyali ve lipoprotein mekanizmasını da kapsar.

Kısıtlamalar: Gözlemsel bir çalışma ve neden sonuç ilişkisinin oluşturulmasının zorluğudur.

Çalışma 3: Interleukin-6 signalling, lipoprotein (a) lowering and cardiovascular disease: a Mendelian randomisation study

Amaç: Lp(a) aterojenik ve proinflamatuvar bir parametredir. Özellikle de IL-6 molekülü üzerinden bu etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. IL-6 reseptör blokerlerinin Lp(a) değerlerini düşürebileceği, inflamasyonu azaltarak kardiyovasküler hastalık riskini azaltabileceği hipotezi ile çalışma planlanmıştır.

Yöntem: IL6R gen lokusu çevresinden C-reaktif protein seviyeleri ile ilişkili bağımsız genetik varyantlar ve LPA gen lokusu çevresinden Lp(a) düşürücü varyantlar, genetik olarak tahmin edilen IL6R ve LPA inhibisyonunun büyük genomik konsorsiyumlarında kardiyovasküler hastalık riski üzerindeki etkisini değerlendirmek için kullanılmıştır. İki aşamalı cis-MR daha sonra, Lp(a) seviyeleri üzerindeki etkisi ayarlandıktan sonra, genetik olarak tahmin edilen daha düşük IL6R sinyalinin kardiyovasküler hastalık üzerindeki etkisini tahmin etmek için kullanılmıştır.

Sonuç: Genetik olarak proksimize edilmiş LPA inhibisyonu koroner arter hastalığı (KAH) (OR 0,88, %95 CI 0,86-0,89), iskemik inme (İS) (OR 0,98, %95 CI 0,96-1,00), kardiyembolik inme (OR 0,95, %95 CI 0,92-0,97), kalp yetersizliği (KY) (OR 0,96, %95 CI 0,92-1,00) ve aort darlığı (OR 0,88, %95 CI 0,85-0,91) oranlarında azalma ile ilişkilendirilmiştir. IL6R inhibisyonu, KAH (OR 0,76, %95 CI 0,68-0,86), İS (OR 0,89, %95 CI 0,80-0,98), küçük damar inmesi (SVS) (OR 0,72, %95 CI 0,59-0,89), büyük arter inmesi (LAS) (0,61, %95 CI 0,48-0,78) ve atriyal fibrilasyon (OR 0,73, %95 CI 0,65-0,83) oranlarında azalma ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca düşük IL-6 değerleri ile düşük Lp(a) değerleri ilişkilidir.

Yorum: IL6R ve Lp(a) inhibisyonu bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık riskinin azalmasıyla ilişkilidir. Ayrıca, IL6R inhibisyonu daha düşük Lp(a) ile ilişkilidir ve kardiyovasküler hastalık üzerindeki etkisi Lp(a) düşürücü etkilerinden bağımsızdır. IL6 sinyal yolağının hedeflenmesi, yüksek Lp(a) seviyelerine sahip bireylerde kalan kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak için umut verici bir yaklaşım sunmaktadır.

Kısıtlılıklar: Dokuya spesifik değil, dolaşımda olan moleküller dahil edilmiştir. Çalışma daha çok lineer bir ilişki sunmaktadır.

Çalışma-4: Lipoprotein(a) cardiovascular disease risk not captured by low density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein

Amaç: Aterosklerotik kalp hastalığı ve aort kapak darlığı durumlarının lipoprotein(a) riskinin LDL kolesterol veya ApoB tarafından yakalandığı hipotezi test edilmiştir.

Yöntem: Çalışma prospektif bir kohort çalışmasıdır, 70 179 adet birey çalışmaya dahil edilmiştir. Lipoprotein(a) ile aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ve aort darlığı riski arasındaki ilişki de başlangıçtaki statin tedavisine göre tabakalandırılmış ayrıştırma analizleri kullanılarak araştırılmıştır.

Sonuçlar: Ortalama izlem süresi 10.8 yıldır. 7 127 adet akut kardiyovasküler hastalık ve 1516 adet aort kapak darlığı saptanmıştır. Statin kullanmayan hastalarda LDL kolesterol ve Apo B değerinin akut kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı gösterilmişken, statin kullanan hastalarda LDL değeri akut kardiyovasküler olaylarla ilişkisiz bulunmuştur. Apo B değeri ise aynı hasta grubunda akut kardiyovasküler olaylar ile ilişkili bulunmuştur. Lp(a) için ise her 50 mg/dl artış değeri multiple adjusted hazard oranı akut kardiyovasküler olaylar için 1.22 (95% CI: 1.181.26), aort darlığı için 1.36 (1.281.46) olarak bulunmuştur. Statin kullananlarda (n=9.570), LDL kolesterolün akut kardiyovasküler hastalık riskine aracılık etmediği ancak aort darlığı riskine aracılık ettiği görülmüştür.

Yorum: Lipoprotein (a)'nın akut kardiyovasküler hastalıklar ve aort darlığına yol açma riski, LDL kolesterol ve ApoB tarafından yeterince yakalanmamaktadır. Bu nedenle, bu nedensel risk faktöründen kaynaklanan kardiyovasküler hastalık riskini yakalamak için tüm bireylerde lipoprotein (a) ölçümüne ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Lipoprotein(a) levels and cholesterol efflux capacity: inverse association and impact on atherosclerosis in familial hypercholesterolemia patients on lipid lowering Therapy- ESC 2024 Londra
2. Deciphering lipoprotein (a) atherogenicity with use of high-throughput proteomics, ESC 2024 Londra
3. Interleukin-6 signalling, lipoprotein (a) lowering and cardiovascular disease: a Mendelian randomisation study, ESC 2024 Londra
4. Lipoprotein(a) cardiovascular disease risk not captured by low density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein, ESC 2024 Londra