



MATMED
Angiologie

LIPOPROTEIN(A): NEZÁVISLÝ, GENETICKY PODMÍNĚNÝ RIZIKOVÝ FAKTOR ATEROSKLERÓZY

MUDr. Jiří Matuška
MATMED s.r.o. , Hodonín

Lipoprotein(a) oslavil v roce 2026 již 63. narozeniny

Co víme o Lp(a)

- Prvně popsán Kare Bergem v roce 1963.
- Významně přispívá k reziduálnímu riziku onemocnění na bazi aterosklerózy a také ke vzniku aortální stenózy.
- Zvýšená hladina zjištěna u přibližně třetiny nemocných s FH.

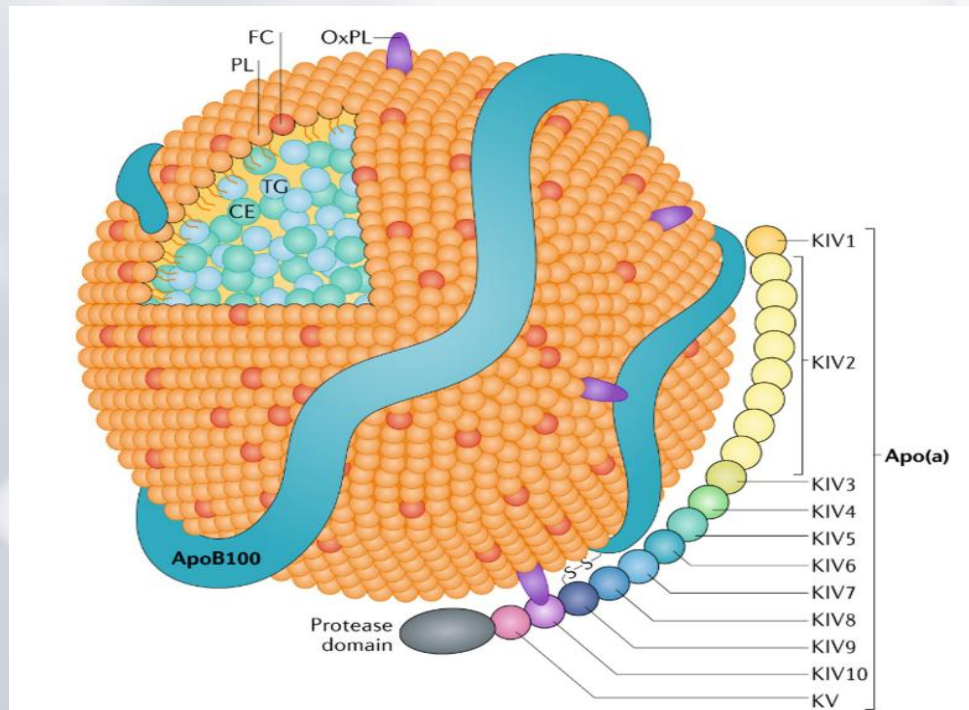


Fig. 1. Lipoprotein a structure. The major components are the apolipoprotein a (Apo(a)) and the apolipoprotein B-100 (ApoB-100) linked by a disulfide bond. Notice the Kringle domains within Apo(a), which confer Lipoprotein (Lp(a)) its unique structure. CE, cholesteryl esters; FC, free cholesterol; OxPL, oxidized phospholipids; PL, phospholipids; TG, triglycerides; KIV, kringle IV (fourth -

Mancini GBJ, Porter P, Esau D. Traditional and Novel Markers: Target of Treatment vs Marker of Risk. Can J Cardiol. 2024 Aug;40(8S):S20-S25. doi: 10.1016/j.cjca.2024.04.003. PMID: 39111896.



FROM THE INSTITUTE OF FORENSIC MEDICINE, UNIVERSITY HOSPITAL,
RIKSHOSPITALET, OSLO, NORWAY

A NEW SERUM TYPE SYSTEM IN MAN—THE L_p SYSTEM

By
KÅRE BERG

Received 25.III.63

The hypothesis for the study was that animals, when given relatively large doses of an isolated protein from one single donor, might be able to develop antibodies against several antigenic groups on this protein, including possible type-specific factors, and that antibodies against all but the latter could be removed by proper absorptions.

The purpose of the present article is to describe a procedure by means of which a specific antibody was produced in rabbits. This antibody

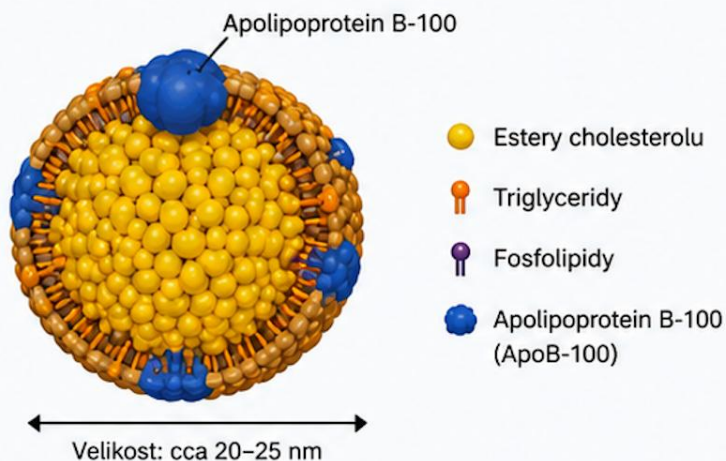
24 ACTA PATH. 59, 3

369

LDL vs. Lp(a): STRUKTURA A KLÍČOVÉ ROZDÍLY

LDL (low-density lipoprotein)

Struktura LDL částice

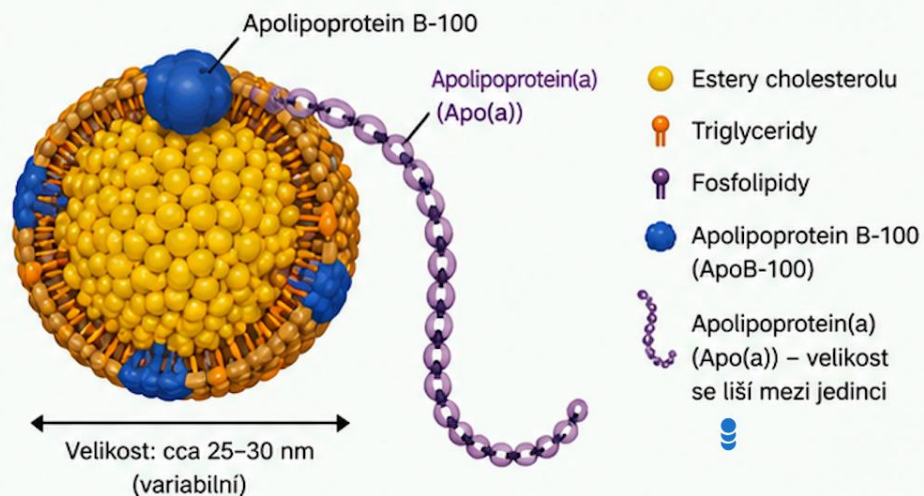


Vlastnosti LDL

- Obsahuje pouze apolipoprotein B-100 (ApoB-100)
- Hlavní funkce: transport cholesterolu do periferních tkání
- LDL-C = množství cholesterolu v LDL částicích
- Hlavní cíl léčby snížení kardiovaskulárního rizika

Lp(a) (lipoprotein(a))

Struktura Lp(a) částice



Vlastnosti Lp(a)

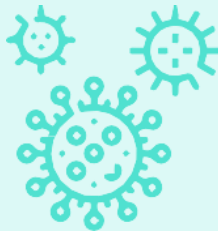
- Lp(a) = LDL částice + kovalentně navázaný apolipoprotein(a)
- Apo(a) je strukturálně podobný plasminogenu
- Má silné proaterogenní a protrombotické účinky
- Hladina Lp(a) je z velké části geneticky daná
- Nezávislý rizikový faktor pro kardiovaskulární onemocnění (např. premature CAD, aortální stenóza, cévní mozková příhoda)

Lp(a) je specifickým členem rodiny lipoproteinů apoB s odlišnými patofyziologickými vlastnostmi

Oxidované fosfolipidy

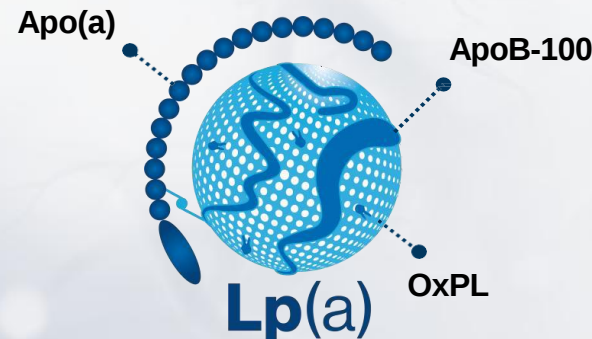
Prozánětlivý ^{1,2}

- ↑ Exprese IL-8 v makrofázích
- ↑ Uvolňování cytokinů z monocytů
- ↑ Oxidované fosfolipidy
- ↑ Chemotaxe/transmigrace monocytů
- Lp(a) nese MCP-1



Proaterogenní ^{1,2}

- ↑ Vazba na endoteliální buňky
- ↑ Upregulace adhezních molekul
- ↑ Tvorba pěnových buněk
- ↑ Proliferace hladkých svalových buněk
- ↑ Tvorba nekrotického jádra
- ↑ Kalcifikace léze



Protrombotický ^{1,2}

- ↓ Aktivace plazminogenu
- ↓ Degradace fibrinu
- ↑ Exprese PAI-1 v endoteliálních buňkách
- ↓ Aktivita TFPI
- ↑ Aktivace krevních destiček

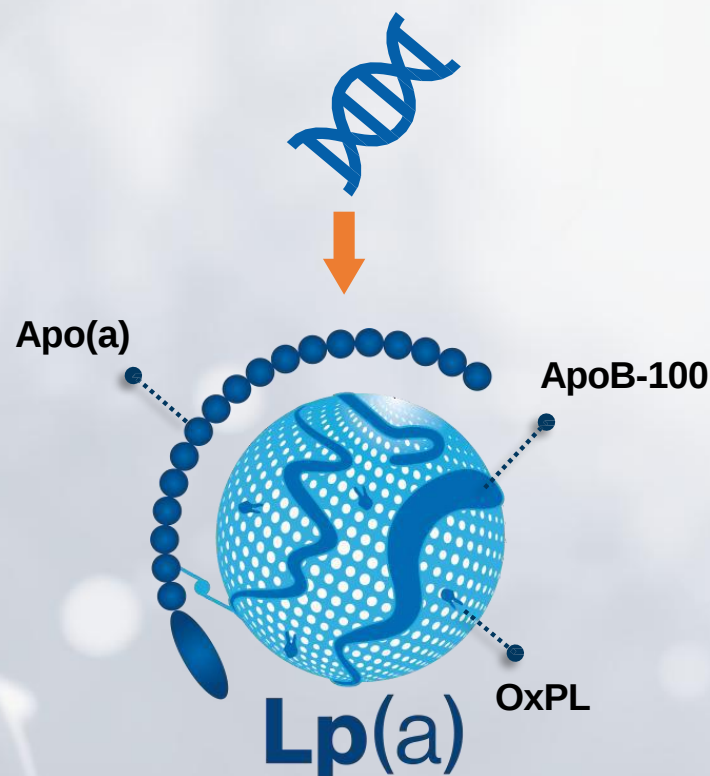


Lp(a) je jediným lipoproteinem obsahujícím apo(a) a hlavním nosičem OxPL.³

*Apo(a), apolipoprotein(a); ApoB, apolipoprotein B100; IL-8, interleukin-8; LDL, lipoprotein o nízké hustotě; Lp(a), lipoprotein(a); MCP, monocytární chemoatraktantový protein; OxPL, oxidovaný fosfolipid; PAI, inhibitor aktivátoru plazminogenu; TFPI, inhibitor cesty tkáňového faktoru.

1. Tsimikas S. J Am Coll Cardiol. 2017;69(6):692–711; 2. Boffa MB & Koschinsky ML. J Lipid Res. 2016;57(5):745–757; 3. Marcovina SM & Albers JJ. J Lipid Res. 2016;57(4):526–537.

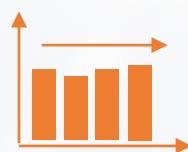
Zvýšená hladina Lp(a) je geneticky podmíněný stav, který zvyšuje riziko KVO



Hladina Lp(a) je přibližně z 90 % **podmíněna geneticky** a zvýšená hladina* se může dědit v rodině.^{1–3}



Úpravy životního stylu (např. dieta, fyzická aktivita) **nemají významný vliv na hladinu Lp(a).**^{4–6}



Hladiny Lp(a) se mohou v rámci populace lišit až tisícinásobně, ale v průběhu života zůstávají **relativně konstantní.**^{6,7}

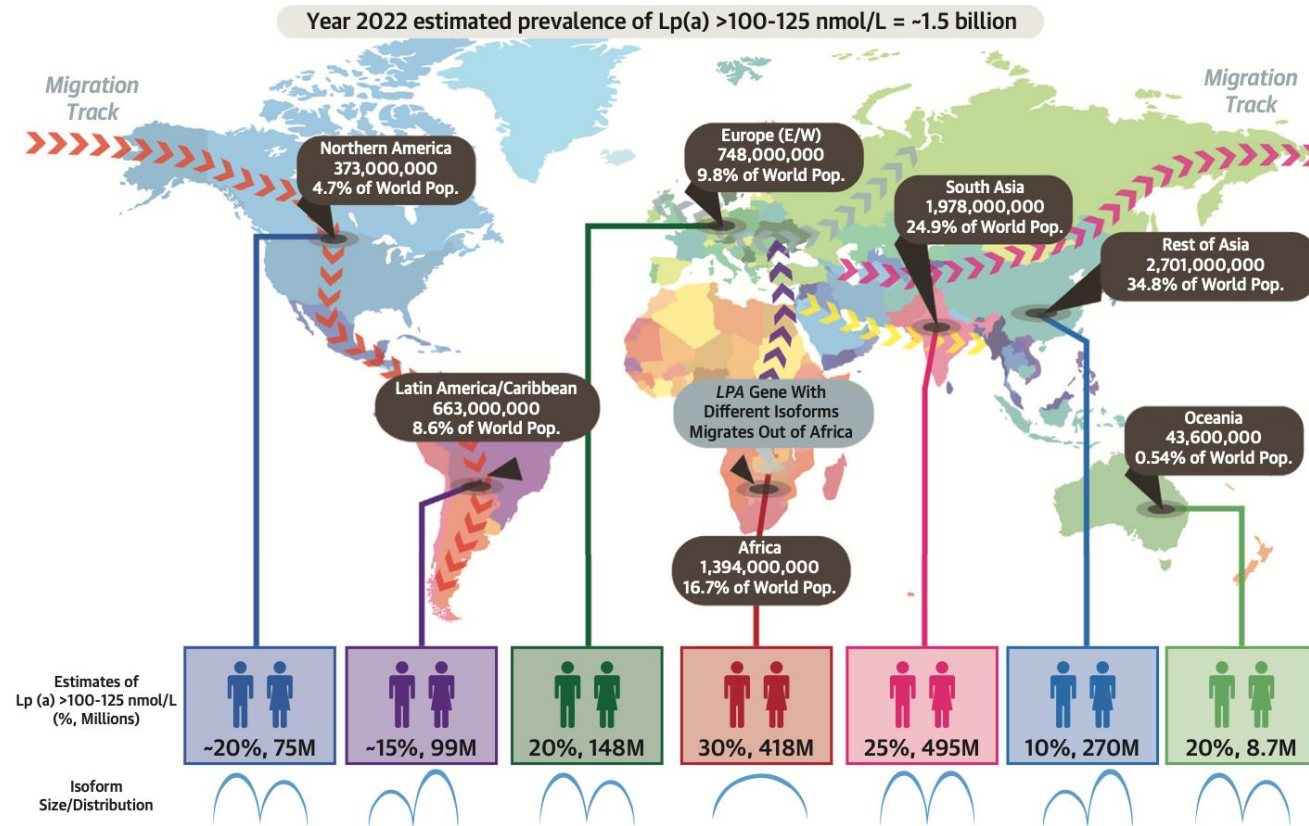
*Zvýšená hladina Lp(a) může být v klinických doporučeních definována jako ≥ 125 nmol/l nebo ≥ 50 mg/dl.^{8–11}

Apo(a), apolipoprotein(a); ApoB, apolipoprotein B100; CVD, kardiovaskulární onemocnění; Lp(a), lipoprotein(a).

1. Boerwinkle E, et al. J Clin Invest. 1992;90(1):52–60; 2. Kraft HG, et al. Hum Genet. 1992;90(3):220–230; 3. Kronenberg F. Cardiovasc Drugs Ther. 2016;30(1):87–100; 4. Enkhmaa B, et al. J Lipid Res. 2016;57(7):1111–1125; 5. Enkhmaa B, et al. Nutrients. 2020;12(7):2024; 6. Kronenberg F, et al. Eur Heart J. 2022;43:3925–3946; 7. Kronenberg F & Utermann G. J Intern Med. 2013;273(1):6–30; 8. Grundy SM, et al. Circulation. 2019;139(25):e1082–e1143; 9. Wilson DP, et al. J Clin Lipidol. 2019;13(3):374–392; 10. Handelsman Y, et al. Endocr Pract. 2020;26(10):1196–1224; 11. Pearson CG, et al. Can. J. Cardiol. 2021; 37:1129–1150.

Lp(a) a migrační toky

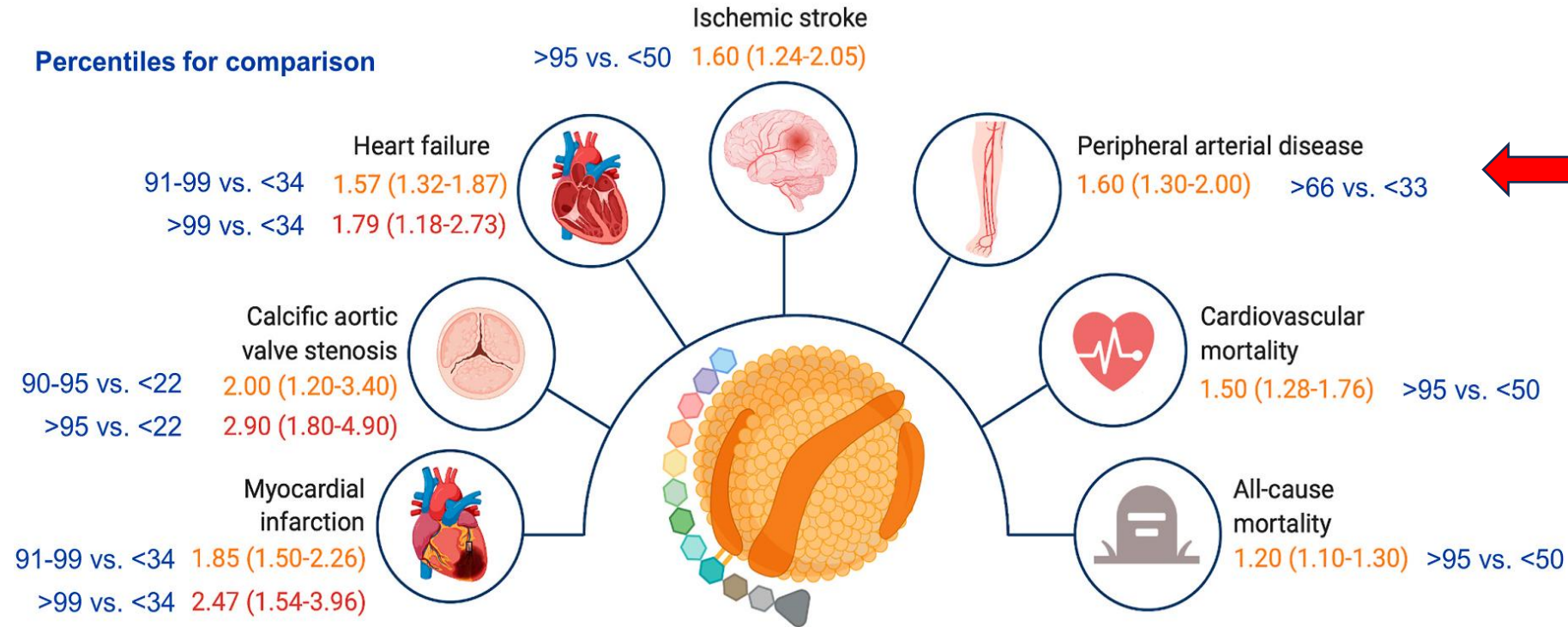
FIGURE 2 Global 2022 Prevalence of Elevated (≥ 100 -125 nmol/L) Lp(a) Level



The figure depicts the migration of the LPA gene. Due to different migration patterns of people with different-sized isoforms, as well as subsequent LPA gene remodeling, the worldwide prevalence of lipoprotein(a) (Lp(a)) plasma levels is variable. Prevalence of elevated Lp(a) (≥ 100 -125 nmol/L) is based on year 2022 estimated world population prevalence data. Modified and updated with permission from Tsimikas et al.⁴ M = million; Pop. = population.

Tsimikas S, Marcovina SM.
Ancestry, Lipoprotein(a), and Cardiovascular
Risk Thresholds: JACC Review Topic of the
Week. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Aug
30;80(9):934-946. doi:
10.1016/j.jacc.2022.06.019. PMID: 36007992.

Různá míra rizika dle lokalizace



Kronenberg F. Lipoprotein(a) measurement issues: Are we making a mountain out of a molehill? *Atherosclerosis*. 2022 May;349:123-135. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.008. PMID: 35606072.



MATMED
Angiologie

Lp(a) a ICHS

Vliv elevace Lp(a) na fenotyp a závažnost onemocnění koronárních tepen

- Studie LipidCardio
 - Hypotéza: hladina Lp(a) koreluje s rozsahem postižení koronárních tepen

Leistner DM, Laguna-Fernandez A, Haghikia A, Abdelwahed YS, Schatz AS, Erbay A, Roehle R, Fonseca AF, Ferber P, Landmesser U. Impact of elevated lipoprotein(a) on coronary artery disease phenotype and severity. Eur J Prev Cardiol. 2024 May 11;31(7):856-865. doi: 10.1093/eurjpc/zwae007. Erratum in: Eur J Prev Cardiol. 2024 May 11;31(7):915. doi: 10.1093/eurjpc/zwae104. PMID: 38348689.

Studie LipidCardio

Klíčová otázka: Jak souvisí zvýšená hladina Lp(a) se závažností ischemické choroby srdeční (ICHS)?

Cílem je poskytnout informace s využitím angiografických charakteristik koronárních tepen a skóre závažnosti ICHS

Hlavní zjištění: Zvýšené hladiny Lp(a) se zdají být spojeny se závažnějším průběhem a obtížněji léčitelnou formou ischemické choroby srdeční

Závěr: Znalost hladin Lp(a) u pacientů s ischemickou chorobou srdeční může pomoci pochopit riziko koronárních příhod, stejně jako nutnost koronární revaskularizace a intenzivní léčby dalších existujících kardiovaskulárních rizikových faktorů, dokud nebudou k dispozici terapie snižující hladinu Lp(a)

Neintervenční, průřezová studie u 975 pacientů podstupujících angiografii v terciárním kardiologickém centru s alespoň jedním měřením Lp(a)

🕒 **69,5 let** průměrný věk

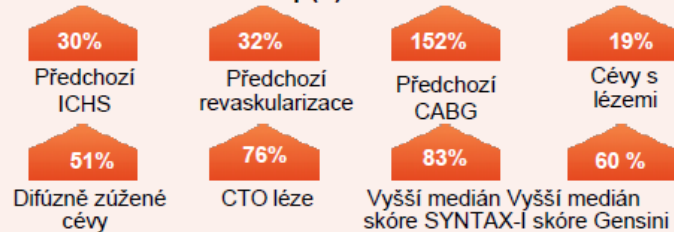
♂ **70,1 %** mužů

👤 **97,5 %** bělochů

📏 **19,3 nmol/l** medián Lp(a)

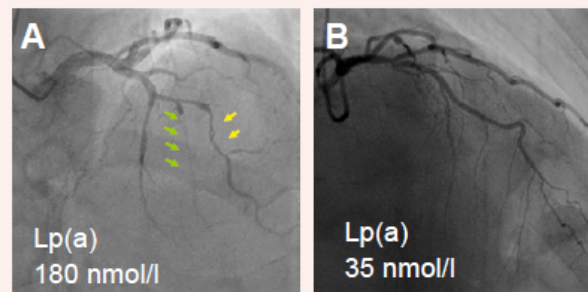
👥 **33,2 %** pacientů mělo v rodinné anamnéze předčasnou ASKVO

Ve srovnání s pacienty s Lp(a) <65 nmol/l měli pacienti s Lp(a) ≥150:



ASKVO, aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění; CABG, koronární bypass; CAD, ischemická choroba srdeční; CTO, úplná okluze koronární tepny; CV, kardiovaskulární; LAD, levá přední sestupná tepna; Lp(a), lipoprotein(a); SYNTAX, synergie mezi PCI s taxusem a kardiochirurgií.

Reprezentativní angiogramy pacientů s různými hladinami Lp(a)

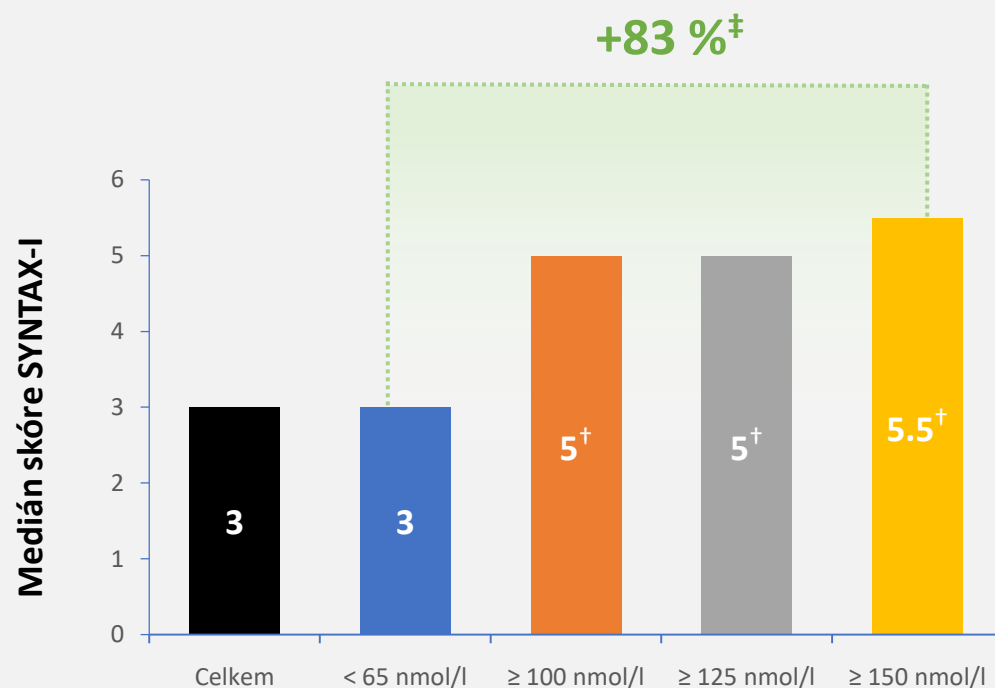


A. Chronicky okluzivní tepna LAD (zelené šipky) a vysoce stenotická céva (žluté šipky)
B. Žádné difúzní onemocnění ani významné aterosklerotické změny

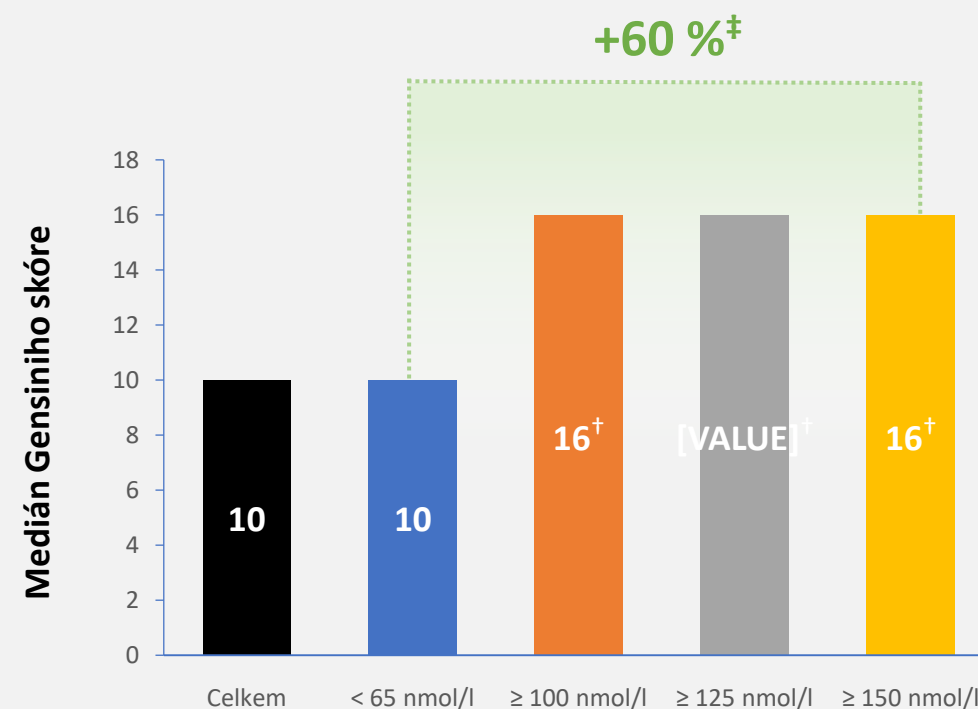
Leistner DM, Laguna-Fernandez A, Haghighi A, Abdelwahed YS, Schatz AS, Erbay A, Roehle R, Fonseca AF, Ferber P, Landmesser U. Impact of elevated lipoprotein(a) on coronary artery disease phenotype and severity. *Eur J Prev Cardiol.* 2024 May 11;31(7):856-865. doi: 10.1093/eurjpc/zwae007. Erratum in: *Eur J Prev Cardiol.* 2024 May 11;31(7):915. doi: 10.1093/eurjpc/zwae104. PMID: 38348689.

Pacienti se zvýšeným Lp(a)* měli vyšší medián skóre SYNTAX-I a Gensiniho skóre, a tedy závažnější onemocnění

Skóre SYNTAX-I

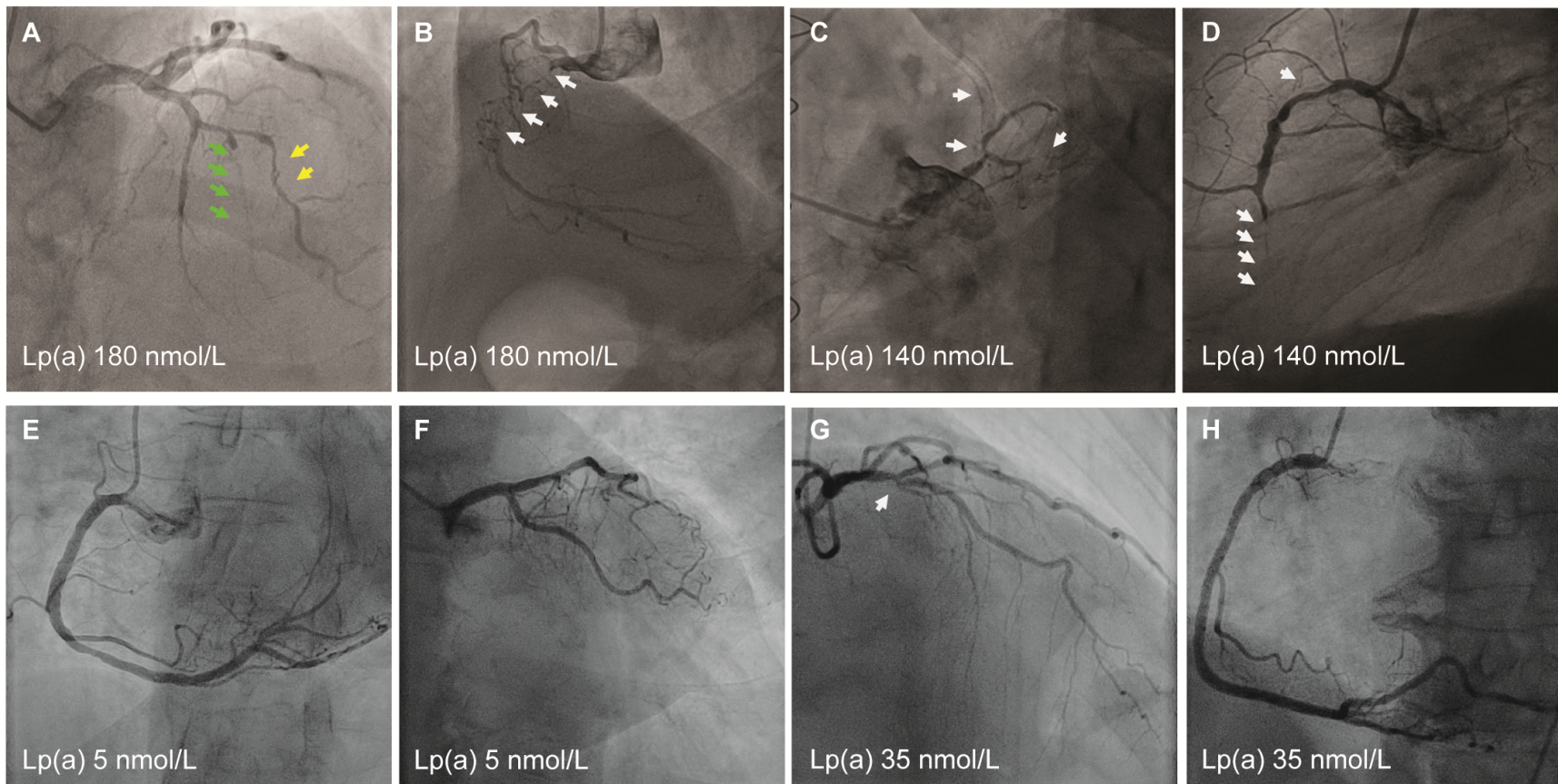


Gensiniho skóre



- *Zvýšený Lp(a) je definován jako > 100 nmol/l; normální Lp(a) je definován jako < 65 nmol/l; [†]P ≤ 0,01 vs. normální Lp(a). [†]Srovnání mezi skupinami (zobrazená jako procentuální zvýšení) platí pouze pro normální skupiny vs. ≥ 150 nmol/l.
- Lp(a), lipoprotein (a); SYNTAX, Synergy Between PCI With Taxus and Cardiac Surgery (synergie mezi PCI technikou se zavedením stentu uvolňujícího paklitaxel a srdeční operací)

Koronarogramy odhalily závažnější projev CAD u pacientů se zvýšenými hladinami Lp(a) a jinak podobnými KV profily (1/2)



- A. Chronicky okludovaný a postižený ramus interventricularis anterior (RIA) (**zelené šipky**) a postižená vysoce stenotická diagonální větev (**žluté šipky**)
- B. Proximálně chronicky okludovaná pravá koronární tepna (ACD) (**bílé šipky**)
- C. Stenóza levé koronární tepny (ACS) vysokého stupně s chronickou okluzí RIA a RCx (**bílé šipky**)
- D. ACD proximálně silně sklerotizující se změnami ve stěně v důsledku aterosklerózy, zcela okludovaná od středního segmentu ACD až k její distální části (**bílé šipky**)
- E. ACD s mírnými aterosklerotickými změnami a distálním mírným až středně závažným ložiskovým plátem
- F. Mírné aterosklerotické změny bez významných lézí nebo zjevného difuzního onemocnění
- G. Fokální léze v proximální části RIA (bílá šipka), céva však nevykazuje difuzní onemocnění ani významné aterosklerotické změny
- H. ACD s pouze mírnými aterosklerotickými změnami v proximální části bez zjevného postižení.

Lp(a), lipoprotein (a).

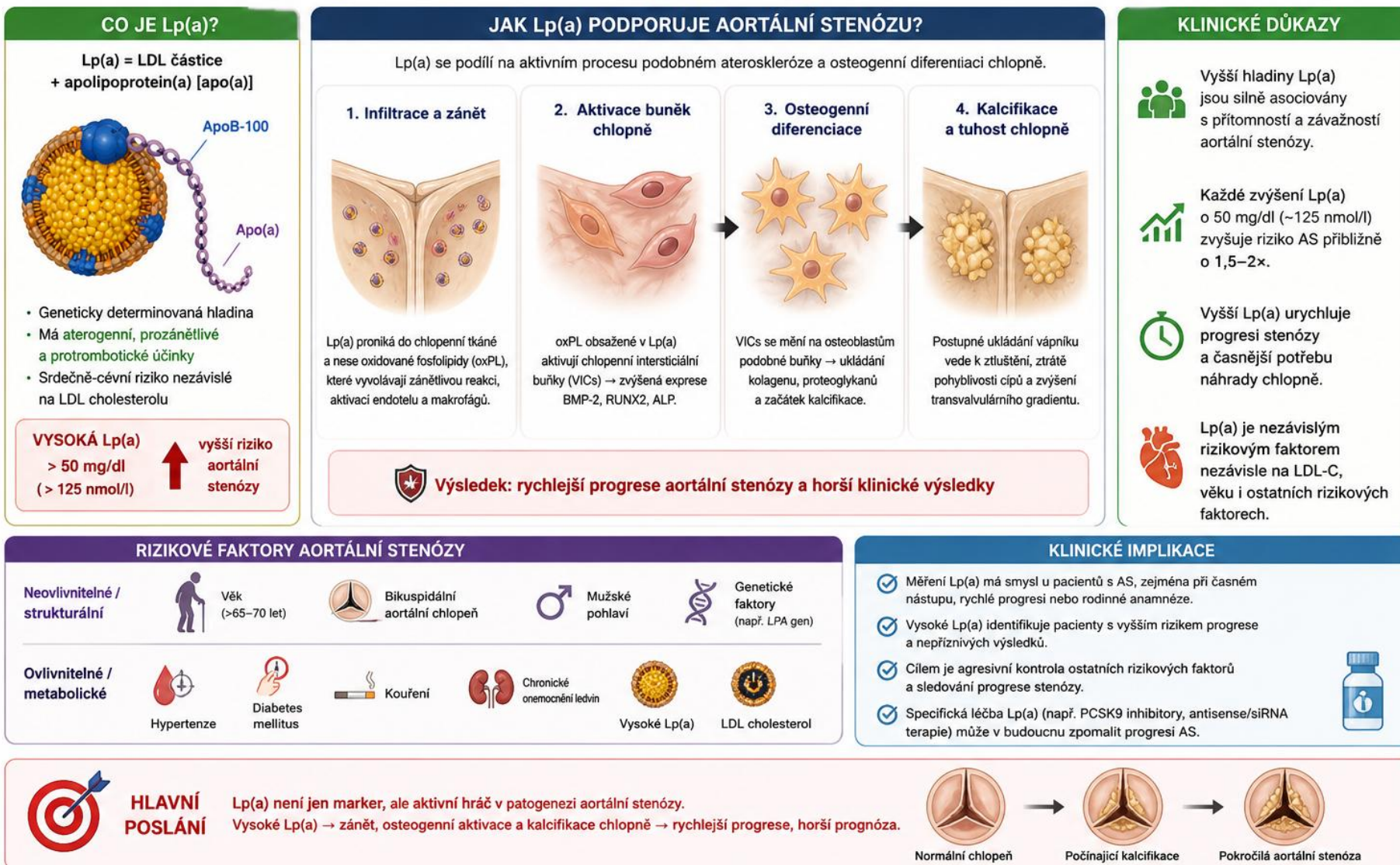


MATMED
Angiologie

Lp(a) a aortální stenóza

Lp(a) a aortální stenóza (AS)

Nezávislý rizikový faktor vzniku a progresu degenerativní aortální stenózy



Lipoprotein(a) and Calcific Aortic Valve Stenosis Progression

A Systematic Review and Meta-Analysis

Benoit J. Arsenault, PhD; Krithika Loganath, MBBS; Arnaud Girard, BSc; Simona Botezatu, MD, PhD;
Kang H. Zheng, MD, PhD; Evangelos Tzolos, MD, PhD; Kathia Abdoun, MSc; Lionel Tastet, PhD;
Romain Capoulade, PhD; Nancy Côté, PhD; Neil Craig, MBChB; Kwan L. Chan, BS, MS, MD; James W. Tam, MD;
Koon K. Teo, MBBCh, PhD; Christian Couture, MSc; Marie-Annick Clavel, DVM, PhD; Patrick Mathieu, MD;
Sébastien Thériault, MD, MSc; Erik S. G. Stroes, MD, PhD; David E. Newby, MD; Sotirios Tsimikas, MD;
Philippe Pibarot, DVM, PhD; Marc R. Dweck, MD

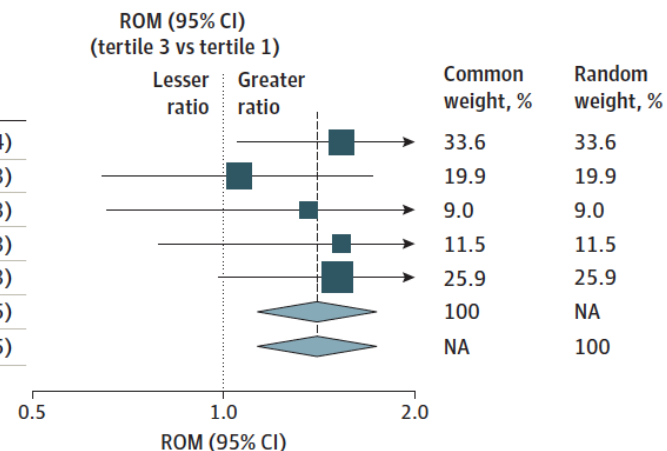
- Hodnocení hemodynamické progrese Ao stenozy u 757 pacientů
 - Stanovení hladiny Lp(a)
 - Echokardiografie :
 - Peak Aortic Jet Velocity
 - Mean Transvalvular Gradient
 - Aortic Valve Area

Figure 1. Association Between Exposure to Elevated Lipoprotein(a) Levels and Peak Aortic Jet Velocity (Vpeak) Progression in Patients From 5 Cohorts

A Effect size (ROM)

Study name	Source	Participants, No.	ROM (95% CI)
ASTRONOMER	Chan et al, ⁹ 2010	220	1.54 (1.06-2.24)
PROGRESSA	Tastet et al, ¹² 2018	228	1.06 (0.65-1.73)
RoF	Dweck et al, ¹⁰ 2012	80	1.37 (0.66-2.83)
SALTIRE	Cowell et al, ¹¹ 2005	65	1.54 (0.81-2.93)
SALTIRE2	Pawade et al, ¹⁴ 2021	164	1.52 (0.99-2.33)
Common-effects model			1.41 (1.13-1.75)
Random-effects model			1.41 (1.13-1.75)

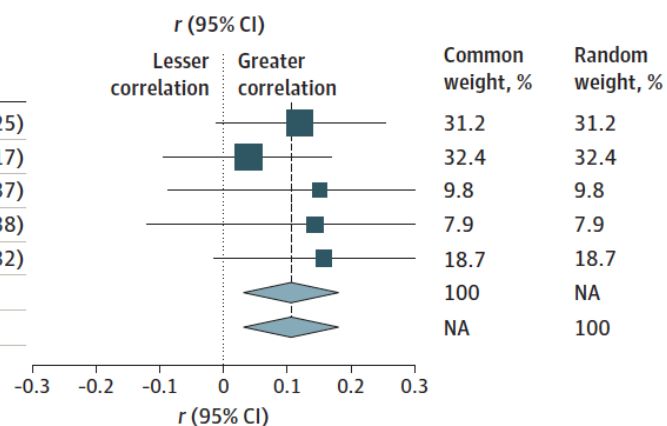
Heterogeneity: $I^2=0\%$; $\tau^2=0$; $P=.79$



B Pearson correlation coefficient (r)

Study name	Source	Participants, No.	r (95% CI)
ASTRONOMER	Chan et al, ⁹ 2010	220	0.12 (-0.01 to 0.25)
PROGRESSA	Tastet et al, ¹² 2018	228	0.04 (-0.09 to 0.17)
RoF	Dweck et al, ¹⁰ 2012	80	0.15 (-0.09 to 0.37)
SALTIRE	Cowell et al, ¹¹ 2005	65	0.14 (-0.12 to 0.38)
SALTIRE2	Pawade et al, ¹⁴ 2021	164	0.16 (-0.01 to 0.32)
Common-effects model			0.11 (0.03-0.18)
Random-effects model			0.11 (0.03-0.18)

Heterogeneity: $I^2=0\%$; $\tau^2=0$; $P=.80$



Effect sizes and meta-analysis represent the effect of the comparison between the top lipoprotein(a) tertile with the bottom lipoprotein(a) tertile (A) or the correlation coefficients (Pearson r) between lipoprotein(a) and Vpeak progression (B). ASTRONOMER indicates Aortic Stenosis Progression

Observation: Measuring Effects of Rosuvastatin; COR, correlation; PROGRESSA, Metabolic Determinants of the Progression of Aortic Stenosis; RoF, Ring of Fire; ROM, ratio of means; SALTIRE2, Study Investigating the Effect of Drugs Used to Treat Osteoporosis on the Progression of Calcific Aortic Stenosis.

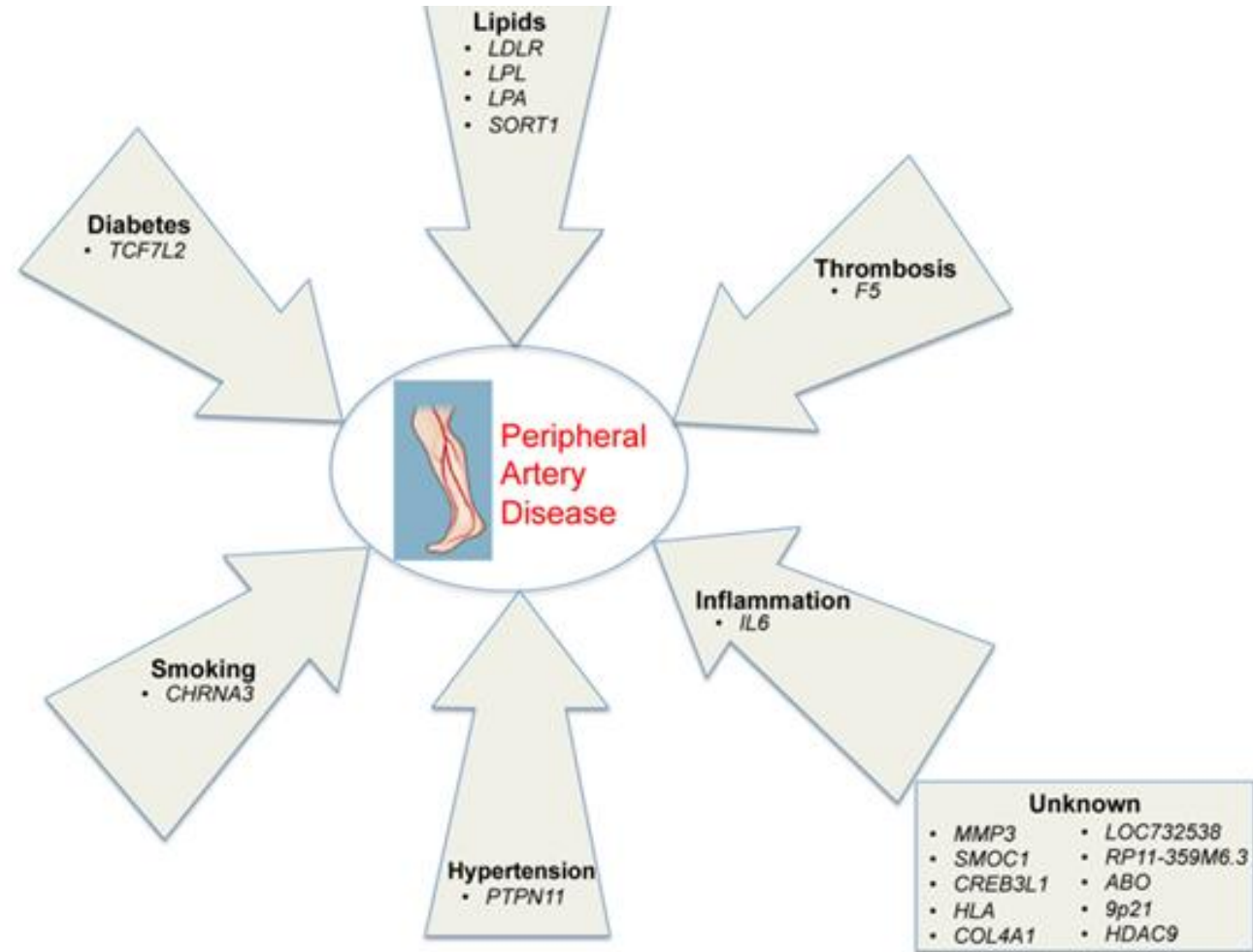


MATMED
Angiologie

Lp(a) a ICHDK

Celogenomové studie

„Using electronic health record data, we performed a genome-wide association study in the Million Veteran Program testing ~32 million DNA sequence variants with PAD (31,307 cases and 211,753 controls) across veterans of European, African and Hispanic ancestry.“

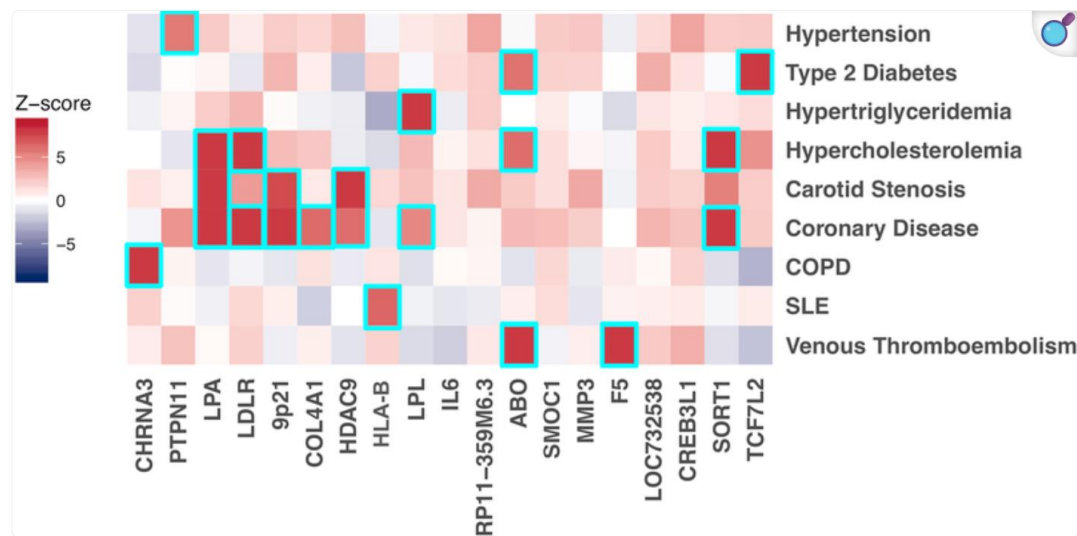


Klarin D, Lynch J, Aragam K, Chaffin M, Assimes TL, Huang J, Lee KM, Shao Q, Huffman JE, Natarajan P, Arya S, Small A, Sun YV, Vujkovic M, Freiberg MS, Wang L, Chen J, Saleheen D, Lee JS, Miller DR, Reaven P, Alba PR, Patterson OV, DuVall SL, Boden WE, Beckman JA, Gaziano JM, Concato J, Rader DJ, Cho K, Chang KM, Wilson PWF, O'Donnell CJ, Kathiresan S; VA Million Veteran Program; Tsao PS, Damrauer SM. Genome-wide association study of peripheral artery disease in the Million Veteran Program. *Nat Med.* 2019 Aug;25(8):1274-1279. doi: 10.1038/s41591-019-0492-5. Epub 2019 Jul 8. PMID: 31285632; PMCID: PMC6768096.

Lp(a) a ICHDK

- Gen LPA je nejsilnějším z genetických prediktivních faktorů ischemické choroby dolních končetin

Figure 2. Representative heatmap of phenome-wide association results and biologic pathways underlying genetic loci associated with peripheral artery disease.



Klarin D, Lynch J, Aragam K, Chaffin M, Assimes TL, Huang J, Lee KM, Shao Q, Huffman JE, Natarajan P, Arya S, Small A, Sun YV, Vujkovic M, Freiberg MS, Wang L, Chen J, Saleheen D, Lee JS, Miller DR, Reaven P, Alba PR, Patterson OV, DuVall SL, Boden WE, Beckman JA, Gaziano JM, Concato J, Rader DJ, Cho K, Chang KM, Wilson PWF, O'Donnell CJ, Kathiresan S; VA Million Veteran Program; Tsao PS, Damrauer SM. Genome-wide association study of peripheral artery disease in the Million Veteran Program. *Nat Med*. 2019 Aug;25(8):1274-1279. doi: 10.1038/s41591-019-0492-5. Epub 2019 Jul 8. PMID: 31285632; PMCID: PMC6768096.

Lp(a) a chronická končetinu ohrožující ischemie

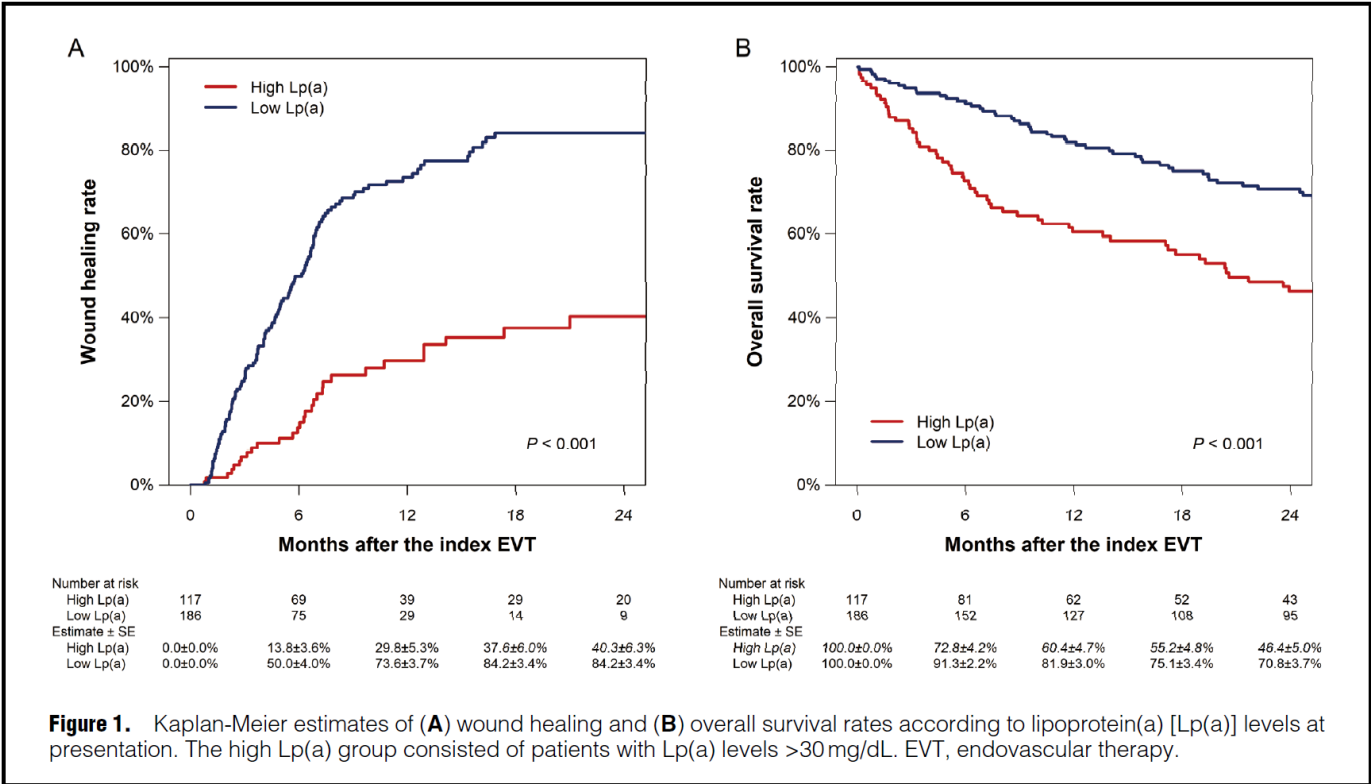


Figure 1. Kaplan-Meier estimates of (A) wound healing and (B) overall survival rates according to lipoprotein(a) [Lp(a)] levels at presentation. The high Lp(a) group consisted of patients with Lp(a) levels >30 mg/dL. EVT, endovascular therapy.

Tomoi Y, Takahara M, Soga Y, Hirano T, Tsunoda K, Katsuki T, Ando K. Impact of High Lipoprotein(a) Levels on Delayed Wound Healing in Patients With Chronic Limb-Threatening Ischemia After Peripheral Endovascular Therapy. *Circ J.* 2024 Oct 19. doi: 10.1253/circj.CJ-24-0383. Epub ahead of print. PMID: 39428515.



MATMED
Angiologie

Testování Lp(a)

Koho, kdy, jak, proč ?

Vyšetření Lp(a) je jednoduché, spolehlivé a vysoce přínosné

Klinická doporučení a lékařské společnosti stanovují prahové **hodnoty pro zvýšené hodnoty Lp(a)**, které jsou definovány jako **$\geq 125 \text{ nmol/l}$ nebo $\geq 50 \text{ mg/dl}$** .^{4–7}



Hladiny Lp(a) lze měřit v **jednotkách nmol/l** (molární koncentrace) nebo **mg/dl** (hmotnost).^{8,9}

Hladiny Lp(a) lze měřit jednoduchým krevním **testem bez lačnění**; **genetické vyšetření není nutné**.^{1–4}



**Lp(a)
testing**



Komerčně dostupné imunoanalýzy Lp(a) měřící Lp(a) v jednotkách nmol/l nebo mg/dl jsou **spolehlivé a podobně prognostické pro první a celkové KV příhody**.¹⁰

65 Kč

KV, kardiovaskulární systém; Lp(a), lipoprotein(a).

1. Reyes-Soffer G, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2022;42(1):e48–e60; 2. Kronenberg F. Clin Res Cardiol Suppl. 2019;14(Suppl 1):5–12; 3. Nordestgaard BG. J Am Coll Cardiol. 2017;70(13):1637–1646; 4. Wilson DP, et al. J Clin Lipidol. 2019;13(3):374–392; 5. Pearson CG, et al. Can. J. Cardiol. 2021; 37:1129–1150; 6. Handelsman Y, et al. Endocr Pract. 2020;26(10):1196–1224; 7. Grundy SM, et al. Circulation. 2019;139(25):e1082–e1143; 8. Kronenberg F. Atherosclerosis. 2022;349:123–135; 9. Kamstrup PR. Clin Chem. 2021;67(1):154–166; 10. Szarek M, et al. Circulation. 2023;10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066398.

Kdy testovat Lp(a)

- Alespoň 1x za život, v dospělosti
 - Vzestup během puberty
- Následně s nástupem menopauzy
- Cílené vyšetření přímých pokrevních příbuzných je vhodné „kaskádový screening“

Guidelines – EAS/ESC 2019 + ČSAT

Recommendations for lipid analyses for cardiovascular disease risk estimation (3)



Recommendations	Class	Level
Lp(a) measurement should be considered at least once in each adult person's lifetime to identify those with very high inherited Lp(a) levels >180 mg/dL (>430 nmol/L) who may have a lifetime risk of ASCVD equivalent to the risk associated with heterozygous familial hypercholesterolaemia.	I	A
Lp(a) should be considered in selected patients with a family history of premature CVD, and for reclassification in people who are borderline between moderate and high-risk.	IIb	B

Poprvé se v doporučených postupech objevuje „povinné“ vyšetření koncentrace lipoproteinu(a) u všech osob alespoň jedenkrát v životě. Pacienti s koncentracemi Lp(a) > 180 mg/dl (430 nmol/l) mají celoživotní riziko shodné s nemocnými s familiární hypercholesterolemií. Zjištění vysoké koncentrace Lp(a) může sloužit ke změně kategorie rizika.

Proč testovat

- Velmi vysoké hodnoty Lp(a) (> 180 mg/dl nebo > 430 nmol/l) - riziko ASKVO, stejné jako u neléčené heterozygotní familiární hypercholesterolemie (FH)
- Lp(a) – nezávislý biomarker vysokého rizika progresu ASKVO
- Hodnocení rizika KVO bez stanovení Lp(a) je neúplné

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 2020;41:111–188.

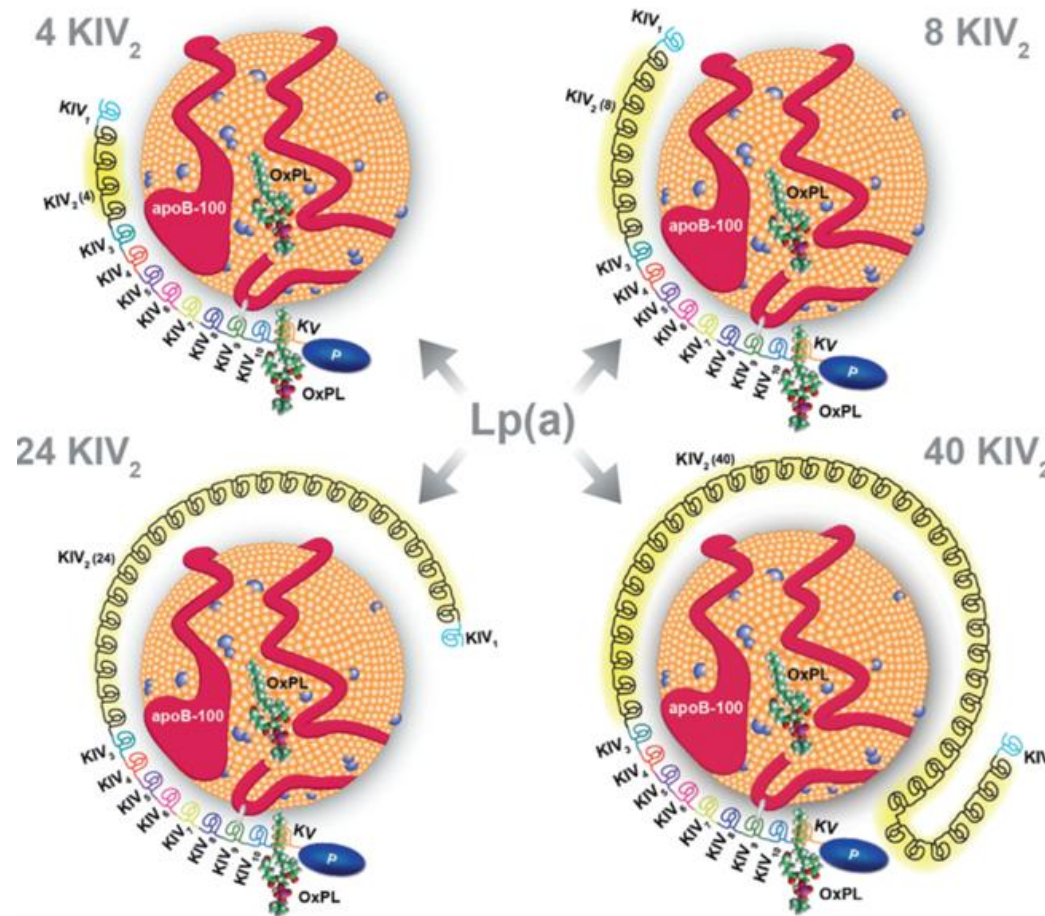


MATMED
Angiologie

Úskalí laboratorního testování

Genetika - polymorfismus Kringle IV

Kódující Gen **LPA**

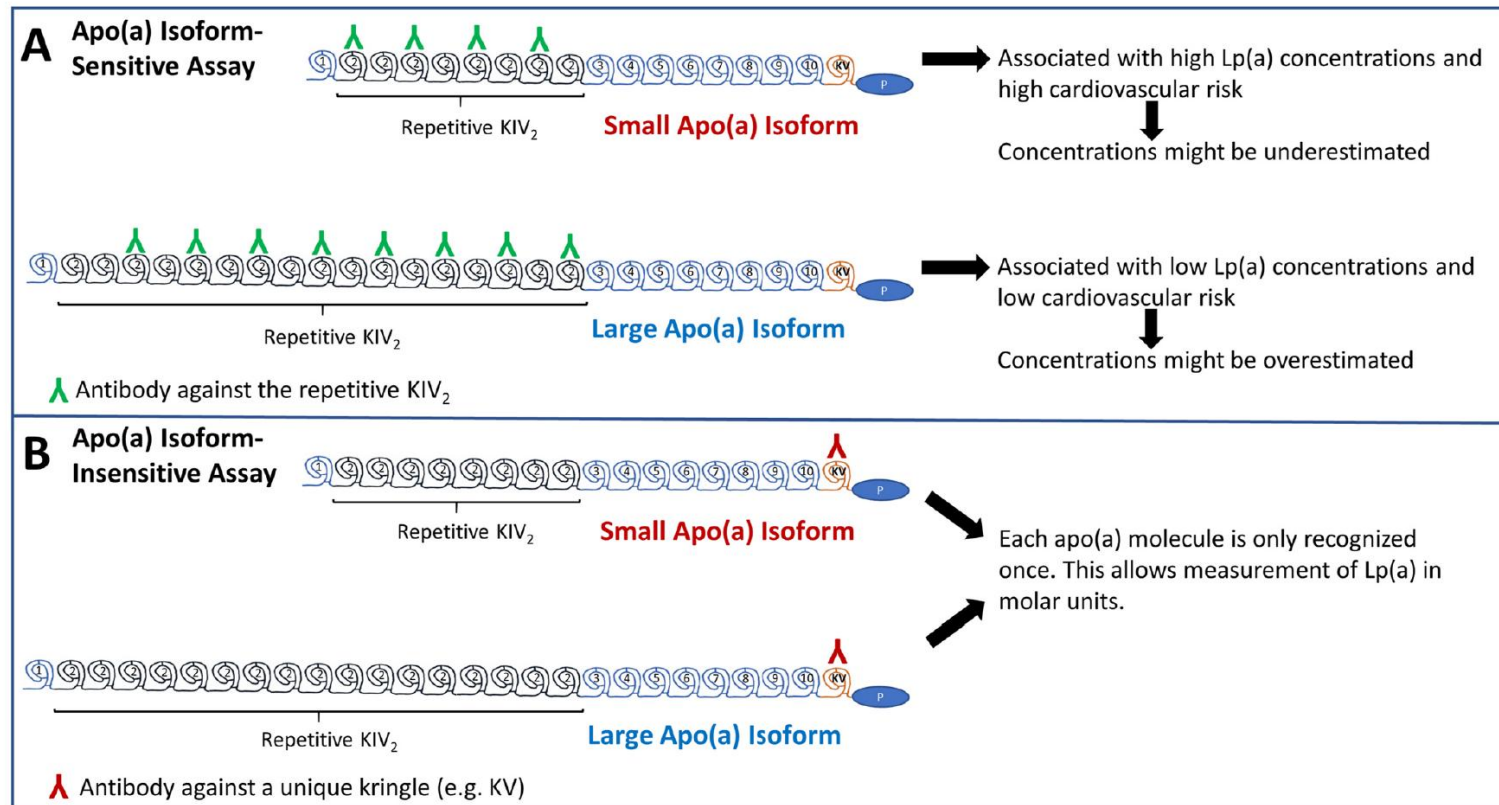


Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a):
Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging
Therapies. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Feb 14;69(6):692-711.
doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.042. PMID: 28183512.

Laboratorní stanovení Lp(a)

- 30 let hledání adekvátní metodiky měření
- hmotnostní nebo molární ?
- Protilátky proti čemu ?
 - polyklonální protilátky - problém !!!
 - dlouhé úseky KIV2 nadhodnocují , krátké podhodnocují
 - kalibrace metod na velký rozptyl délek repeticí

Poblém detekčních protilátek

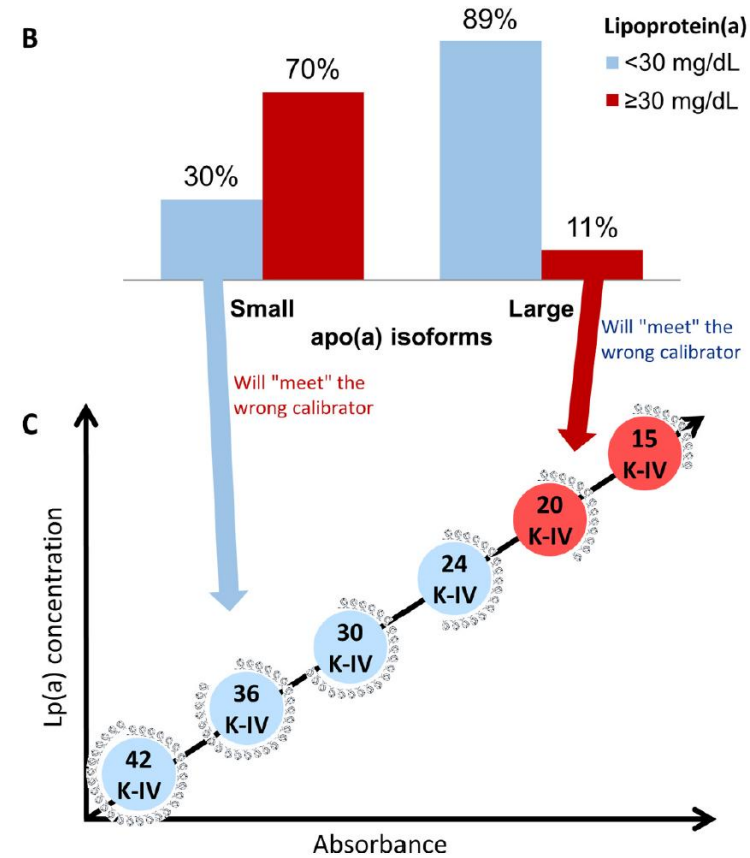


g/l

nmol/l

Kronenberg F. Lipoprotein(a) measurement issues: Are we making a mountain out of a molehill? *Atherosclerosis*. 2022 May;349:123-135. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.008. PMID: 35606072.

Problém kalibrace



Kronenberg F. Lipoprotein(a) measurement issues: Are we making a mountain out of a molehill? *Atherosclerosis*. 2022 May;349:123-135. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.008. PMID: 35606072.

Problém horních limitů

- Nutnost ředění

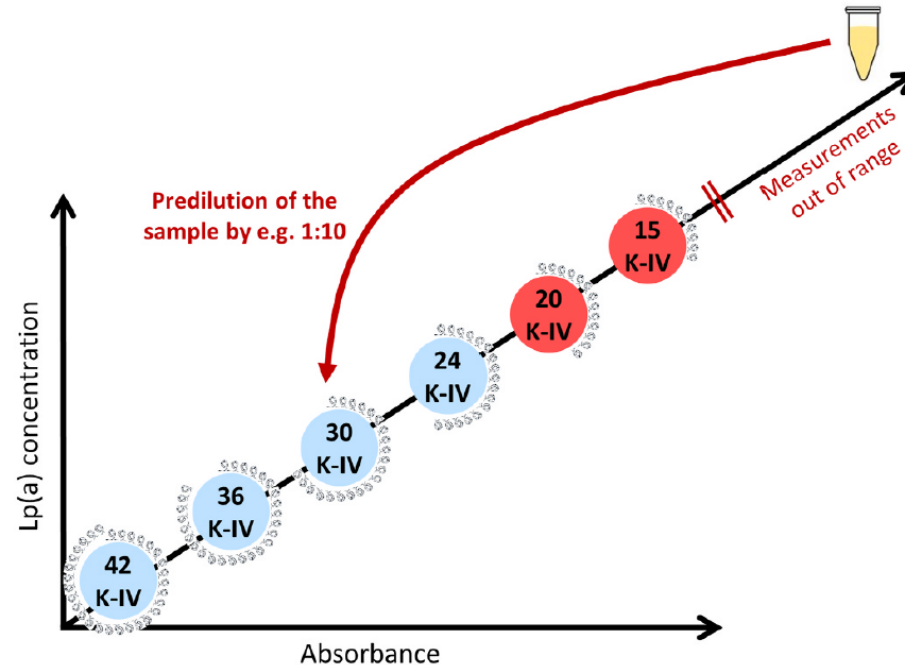


Fig. 3. Illustration of how a sample with a very high Lp(a) concentration (which has highly likely a small apo(a) isoform) is measured “out of range”. To ensure that it is measured within the measurement range of the assay, the sample becomes e.g. 1:10 or 1:5 prediluted and meets in the second assay run incorrectly a calibrator with a large apo(a) isoform.

Kronenberg F. Lipoprotein(a) measurement issues: Are we making a mountain out of a molehill? *Atherosclerosis*. 2022 May;349:123-135. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.008. PMID: 35606072.

Přepočet ?

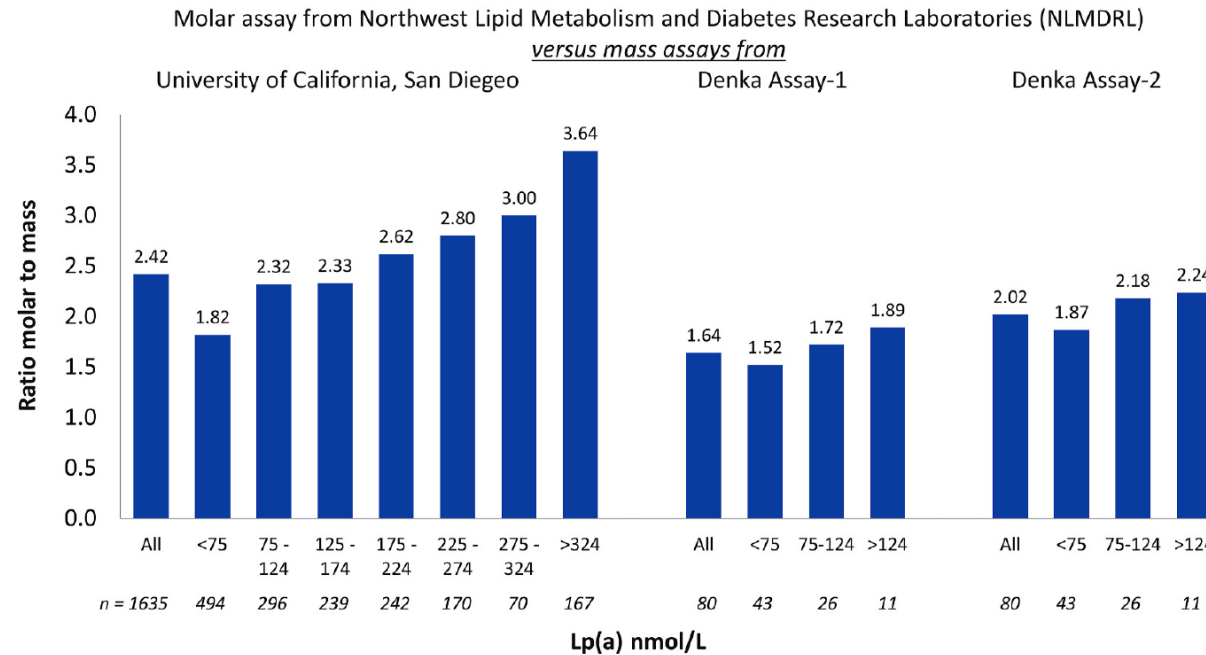


Fig. 6. This figure illustrates the ratios from molar to mass from 1635 samples once measured with the reference molar assay from the Northwest Lipid Metabolism and Diabetes Research Laboratories (NLMDRL) and once measured with an assay from the University of California, San Diego, which is an isoform-sensitive assay. Ratios are given for 80 samples measured with the NLMDRL assay and two assays from Denka using two different sets of calibrators (Denka Assay-1 and 2). Data are extracted from Tables 1 and 2 of reference [23].

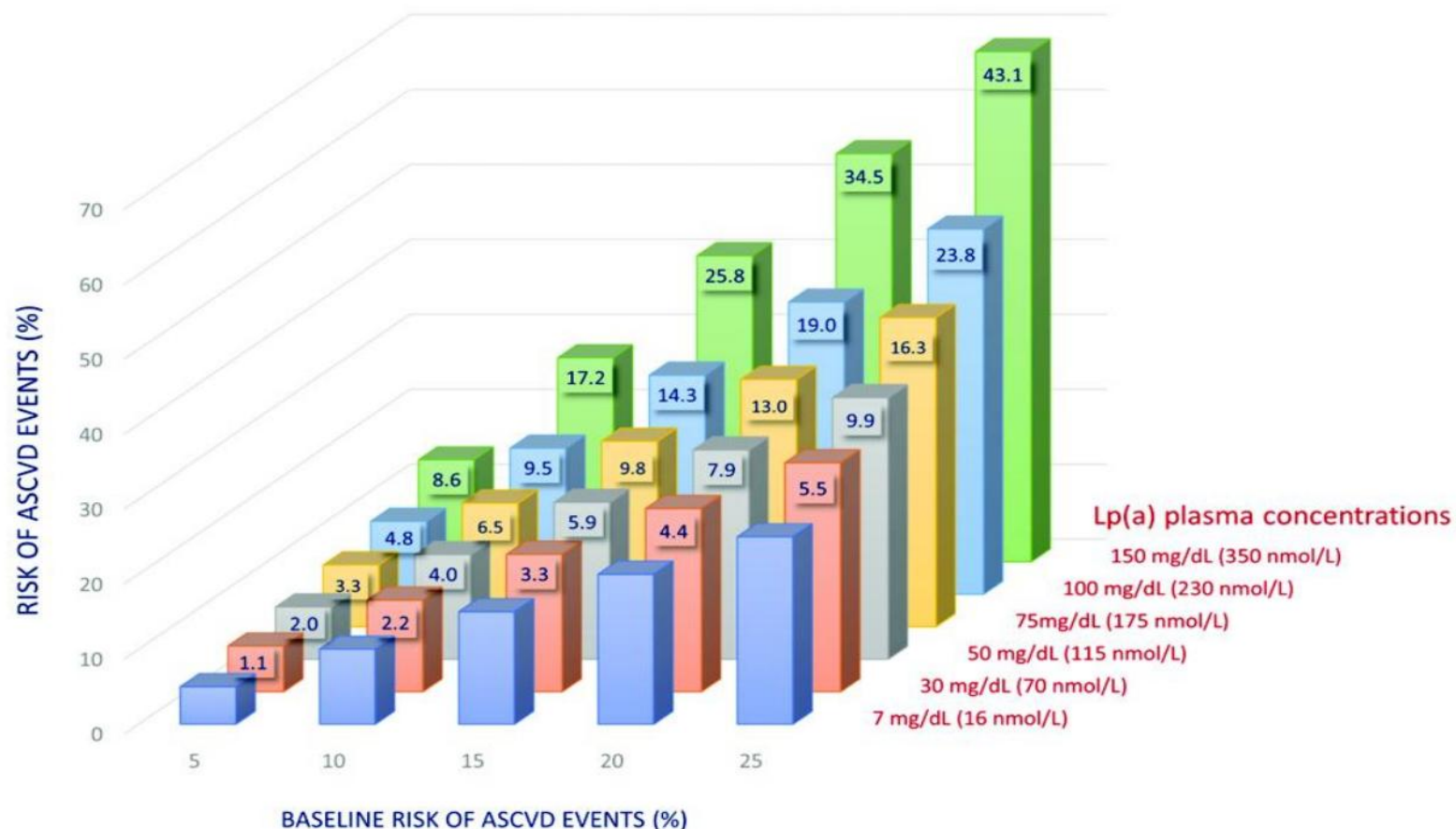
S. Tsimikas, S. Fazio, N.J. Viney, et al., Relationship of lipoprotein(a) molar concentrations and mass according to lipoprotein(a) thresholds and apolipoprotein (a) isoform size, J. Clin. Lipidol 12 (2018) 1313–1323



MATMED
Angiologie

Zhodnocení globálního rizika

Vzestup rizika KV příhody s Lp(a)



Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, Dweck MR, Koschinsky M, Lambert G, Mach F, McNeal CJ, Moriarty PM, Natarajan P, Nordestgaard BG, Parhofer KG, Virani SS, von Eckardstein A, Watts GF, Stock JK, Ray KK, Tokgözoğlu LS, Catapano AL. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022 Oct 14;43(39):3925-3946. doi: 10.1093/eurheartj/ehac361. PMID: 36036785; PMCID: PMC9639807.

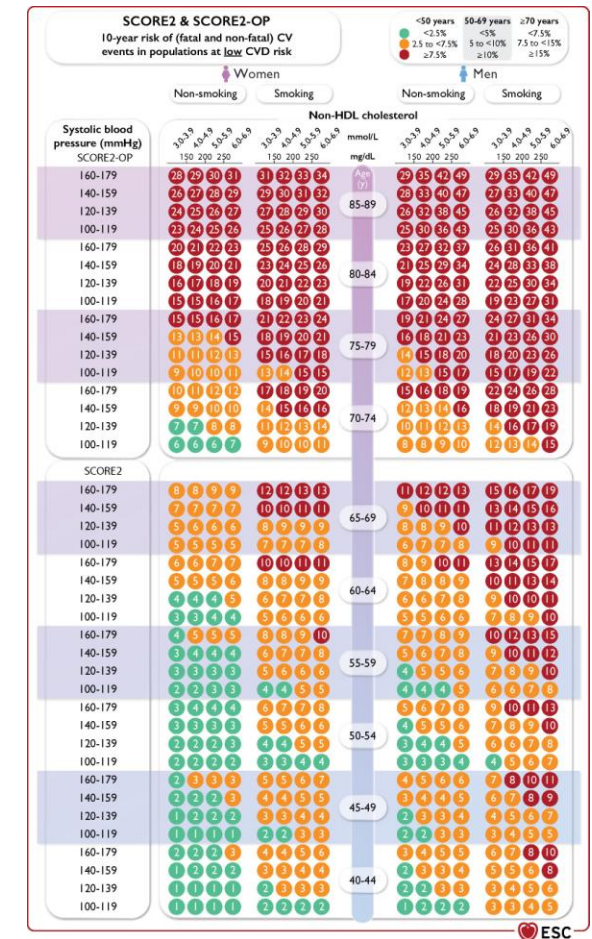


MATMED
Angiologie

Nástroje pro vyhodnocení rizika

Rekalkulace rizika

- S ohledem na hladinu Lp(a)
- Primární prevence -základem je „běžná“ kalkulace rizika dle SCORE-2
- Sekundární prevence - bez SCORE-2
- Následný dopočet dle Lp(a)



Dopočet rizika s využitím AI

- www.mediatelly.com

Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, Dweck MR, Koschinsky M, Lambert G, Mach F, McNeal CJ, Moriarty PM, Natarajan P, Nordestgaard BG, Parhofer KG, Virani SS, von Eckardstein A, Watts GF, Stock JK, Ray KK, Tokgözoğlu LS, Catapano AL. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022 Oct 14;43(39):3925-3946. doi: 10.1093/eurheartj/ehac361. PMID: 36036785; PMCID: PMC9639807.

The screenshot displays the Mediatelly website. At the top, a dark blue header contains the text "Vyhledávejte léky rychleji. Vyzkoušejte interakce." and a "Získat aplikaci" button. Below this is the Mediatelly logo and a search bar with the text "Vyhledat Mediatelly". Navigation links include "Domů", "Léky", "Interakce", "Nástroje" (highlighted), "MKN-10", and "Vzdělávání". The "Nástroje" section features a search bar with "lipopr" and a result card titled "Klinická doporučení pro Lp(a)" with the subtitle "Konsensus Evropské společnosti pro aterosklerózu o lipoproteinu(a) z roku 2022". To the right, a grid of icons represents various tools: "Všechny nástroje", "Novinka", "ATC", and others. A bottom banner promotes the Mediatelly app, showing a smartphone screen with the app interface and a QR code for download, accompanied by the text "Používejte aplikaci Mediatelly. Získejte informace o léčivech rychleji."

Dopočet rizika s využitím AI

- www.mediatelly.com

Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, Dweck MR, Koschinsky M, Lambert G, Mach F, McNeal CJ, Moriarty PM, Natarajan P, Nordestgaard BG, Parhofer KG, Virani SS, von Eckardstein A, Watts GF, Stock JK, Ray KK, Tokgözoğlu LS, Catapano AL. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022 Oct 14;43(39):3925-3946. doi: 10.1093/eurheartj/ehac361. PMID: 36036785; PMCID: PMC9639807.

The screenshot displays the Mediatelly website interface. At the top, a dark blue header contains the text "Vyhledávejte léky rychleji. Vyzkoušejte interakce." and a "Získat aplikaci" button. Below this is the Mediatelly logo and a search bar with the text "Vyhledat Mediatelly". Navigation links include "Domů", "Léky", "Interakce", "Nástroje", "MKN-10", and "Vzdělávání". The main content area is titled "Nástroje" and features a search bar with the text "lipopr". Below the search bar, a card titled "Klinická doporučení pro Lp(a)" displays the text "Konsensus Evropské společnosti pro aterosklerózu o lipoproteinu(a) z roku 2022". To the right of the search bar, a grid of icons represents various tools: "Všechny nástroje", "Novinka", "ATC", "Přihlášení", and "Registrace". In the bottom right corner, a mobile app preview shows the Mediatelly app interface with a QR code and the text "Používejte aplikaci Mediatelly. Získejte informace o léčivech rychleji." and "4.9 ★ Více než 36k hodnocení".

Lp(a) Clinical Guidance

Lp(a) is a cholesterol-carrying macromolecule circulating in the blood that can damage your arteries, causing a heart attack or stroke. The Lp(a) level in your blood is largely inherited. Indeed, high Lp(a) levels may be the most commonly inherited cause of heart attacks and strokes.

This website will help you determine how much your Lp(a) level increases your risk of having a heart attack or stroke, and provide you with specific guidance about what you can do to lower your risk if your Lp(a) level is elevated.

Estimating the risk of heart attack & stroke caused by Lp(a)

Please enter your health information in the boxes below. After you enter your information, a graph will appear to show you your estimated risk of having a heart attack, stroke, or undergoing a procedure to clear a blocked artery at any age up to age 80.

This estimated risk does not take into account your Lp(a) level. The only way to know how much your Lp(a) level increases your risk of having a heart attack or stroke is to measure it. Persons with high levels of Lp(a) may be at increased risk and not even know it.

To see how much your Lp(a) level increases your risk of having a heart attack or stroke, enter your Lp(a) level using the slider bar below the graph. A second line will appear on the graph showing you how much your Lp(a) level increases your risk of having a heart attack or stroke.

Enter your health information below

Cholesterol units:

☒ mmol/L ☐ mg/dL

Sex

Male

Female

Age (ages 30-75)

Cholesterol

Total Cholesterol (mmol/L) (range 3.5 - 8.0)

LDL Cholesterol (mmol/L) (range 2.0 - 5.0)

HDL Cholesterol (mmol/L) (range 0.6 - 2.8)

Systolic Blood Pressure (mmHg) (range 90 - 200)

Are you taking a medicine to lower blood pressure?

No

Yes

Height units:

☒ cm ☐ in

Height (cm)

Weight (kg)

Your BMI is calculated as:

BMI:

Do you have diabetes?

No

Yes

Do you currently smoke?

No

Yes

Have you ever smoked?

No

Yes

Has anyone in your family had a heart attack or stroke?

No

Yes

Calculate Risk

www.lpaclinicalguidance.com



MATMED
Angiologie

Co dělat s výsledky ?

Tab. 3 | Strategie intervencí v rámci primární a sekundární prevence KV-rizika podle (doposud neléčené) koncentrace Lp(a)

celkové kardiovaskulární riziko (SCORE) %		koncentrace Lp(a) bez léčby					
		< 10 mg/dl < 25 nmol/l	10 až < 30 mg/dl 25 až < 75 nmol/l	30 až < 50 mg/dl 75 až < 125 nmol/l	50 až < 75 mg/dl 125 až < 188 nmol/l	75 až < 100 mg/dl 188 až < 250 nmol/l	≥ 100 mg/dl ≥ 250 nmol/l
primární prevence	< 1 nízké riziko	edukace o ŽS	edukace o ŽS	edukace o ŽS	edukace o ŽS	úprava ŽS ke zvážení farmakoterapie (např. LDL-C, TK, glukóza)	úprava ŽS a farmakoterapie (např. LDL-C, TK, glukóza)
	≥ 1 až < 5 nebo střední riziko	edukace o ŽS	edukace o ŽS	edukace o ŽS	úprava ŽS ke zvážení farmakoterapie (např. LDL-C, TK, glukóza)	úprava ŽS ke zvážení farmakoterapie (např. LDL-C, TK, glukóza)	úprava ŽS a farmakoterapie (např. LDL-C, TK, glukóza)
	≥ 5 až < 10 nebo vysoké riziko	edukace o ŽS	edukace o ŽS	úprava ŽS ke zvážení farmakoterapie (např. LDL-C, TK, glukóza)	úprava ŽS a farmakoterapie (např. LDL-C, TK, glukóza)	úprava ŽS a farmakoterapie (např. LDL-C, TK, glukóza)	úprava ŽS a farmakoterapie (např. LDL-C, TK, glukóza)
	≥ 10 nebo velmi vysoké riziko při rizikovém onemocnění	edukace o ŽS	úprava ŽS ke zvážení farmakoterapie (např. LDL-C, TK, glukóza)	úprava ŽS a farmakoterapie (např. LDL-C, TK, glukóza)	úprava ŽS a farmakoterapie (např. LDL-C, TK, glukóza)	úprava ŽS a farmakoterapie (např. LDL-C, TK, glukóza)	úprava ŽS a farmakoterapie (např. LDL-C, TK, glukóza)
sekundární prevence	velmi vysoké riziko	úprava ŽS ke zvážení farmakoterapie (např. LDL-C, TK, glukóza)	úprava ŽS a farmakoterapie (např. LDL-C, TK, glukóza)	úprava ŽS a farmakoterapie (např. LDL-C, TK, glukóza)	úprava ŽS a farmakoterapie (např. LDL-C, TK, glukóza)	úprava ŽS a farmakoterapie (např. LDL-C, TK, glukóza)	úprava ŽS a farmakoterapie (např. LDL-C, TK, glukóza)



MATMED
Angiologie

Terapie vysokých hladin LP(a)

Žádná specifická léčba zatím schválena nebyla.....

Emerging Lp(a) Therapeutics

Antisense Oligonucleotides



Bind apo(a) mRNA preventing translation and production of Lp(a)

Pelacarsen

Small-interfering RNA

RNA-induced silencing complex (RISC) mediated degradation of apo(a) mRNA, preventing translation of protein and subsequent production

Olpasiran

SLN360

LY3819469

Oral Agents

Disrupts noncovalent interaction between apo(a) & apoB100, preventing disulfide bond and Lp(a) formation

Muvalaplin

- Kaur G, Abdelrahman K, Berman AN, Biery DW, Shiyovich A, Huck D, Garshick M, Blankstein R, Weber B. Lipoprotein(a): Emerging insights and therapeutics. *Am J Prev Cardiol.* 2024 Mar 29;18:100641. doi: 10.1016/j.ajpc.2024.100641. PMID: 38646022; PMCID: PMC11033089.

Chcete vědět více ?

66

doporučené postupy | odporúčané postupy | guidelines

Stanovisko ČSAT ke Konsenzu Evropské společnosti pro aterosklerózu: Lipoprotein(a) při aterosklerotických kardiovaskulárních onemocněních a aortální stenóze

Statement CSAT on Consensus statement of the European Atherosclerosis Society: Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis

Michal Vrablík, Vladimír Blaha, Renata Cífková, Tomáš Freiburger, David Karásek, Pavel Kraml, Jan Piřha, Hana Rosolová, Vladimír Sořka, Tomáš Štulc, Lukáš Zlatohlávek (za výbor ČSAT) a Jana Mařková

✉ prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D. | michal.vrablik@vfn.cz | www.athero.cz



European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2022) **43**, 3925–3946

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361>

SPECIAL ARTICLE

Miscellaneous

Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement

Florian Kronenberg ¹, Samia Mora ², Erik S.G. Stroes ³, Brian A. Ference⁴, Benoit J. Arsenault ⁵, Lars Berglund⁶, Marc R. Dweck ⁷, Marlys Koschinsky ⁸, Gilles Lambert ⁹, François Mach¹⁰, Catherine J. McNeal ¹¹, Patrick M. Moriarty¹², Pradeep Natarajan ¹³, Børge G. Nordestgaard ^{14,15}, Klaus G. Parhofer ¹⁶, Salim S. Virani ¹⁷, Arnold von Eckardstein ¹⁸, Gerald F. Watts¹⁹, Jane K. Stock²⁰, Kausik K. Ray²¹, Lale S. Tokgözoğlu²², and Alberico L. Catapano ^{23,24}



Děkuji za pozornost

jiri.matuska@matmed.cz