

Lípóprótein(a) og áhrif þess á hjartasjúkdóma

Norðmaðurinn Kåre Berg uppgötvaði lípóprótein „litla“ a (Lp(a)) árið 1963 og tengdi það við kransæðasjúkdóm.¹ Síðan hefur verið staðfest að Lp(a) er sjálfstæður áhættuþáttur fyrir kransæðasjúkdóm, skylda æðasjúkdóma og ósæðarlokuþrengsl.² Lp(a) hefur fylgni við hjartabilun sem skýrist líklega af áhrifum þess á kransæðasjúkdóm.

Þrátt fyrir að Lp(a) hafi verið rannsakað í hálföld er hlutverk þess óþekkt og ekki vitað fyrir víst hvernig það veldur kransæðasjúkdómi.³ Lp(a) er gert úr lágpéttni lípópróteini og apólípóprótein(a) (apo(a)) sem tengjast með dísulífið-bandi. Sameindin er búin til í lifrinni en það er óljóst hvernig hún er fjarlægð úr blóði og engum sértækum Lp(a)-viðtaka hefur verið lýst.

Lp(a) er óvenjulegt að því leyti að á milli einstaklinga er mikill breytileiki í bæði stærð sameindarinnar og styrk í blóði. Sterk öfug fylgni er á milli þessara eiginleika sem báðir eru að mestu ákvarðaðir af erfðaefninu, þannig að einstaklingar með stór Lp(a) eru að jafnaði með lítinn styrk Lp(a) í blóði og öfugt. Það hefur verið umdeilt hvor eiginleiki Lp(a)-sameindarinnar stuðli að myndun kransæðasjúkdóms eða hvort hvor um sig hafi sjálfstæð áhrif.

Við hjá Íslenskrari erfðagreiningu ásamt samstarfsmönnum okkar gerðum nýlega yfirgrípismikla rannsókn sem varpar ljósi á þessa og fleiri spurningar um Lp(a).² Þar nýttum við Lp(a)-mælingar okkar á 12.000 Íslendingum. Þar sem bæði stærð og styrkur Lp(a) ákvarðast af erfðum gátum við með því að bera saman Lp(a) og erfðaefni þessara 12.000 Íslendinga áætlað stærð og styrk Lp(a) fyrir 130.000 Íslendinga til viðbótar með fyrirliggjandi upplýsingum um bæði arferð og svipgerð. Við sýndum með öyggjandi hætti að styrkur Lp(a) skýrir að fullu tengsl Lp(a) við áhættu á hjartasjúkdómum og að stærðin bæti þar engu við. Við áhættumat (og mat á virkni lyfjameðferðar) nægir því að mæla styrk Lp(a) í blóði.

Í íslenska þýðinu var styrkur Lp(a) á bilinu núll til 600 nanómólar (nM) en dreifingin var óvenjuleg eins og lýst hefur verið fyrir önnur þýði þar sem flestir voru með lítið Lp(a) og miðgildið eingöngu 14 nM. Rúm 20% Íslendinganna í rannsókninni voru með meira Lp(a) en 50 nM. Áhættan á hjartasjúkdómum var í beinu hlutfalli við styrk Lp(a) og jókst frá líkindahlutfallinu 1,11 við 50 nM, miðað við meðal-áhættu Íslendinga, í 1,50 við 150 nM, og 2,01 við 250 nM.

Við staðfestum að Lp(a) hefur áhrif á kransæðasjúkdóm og skylda æðasjúkdóma, ósæðarlokuþrengsl, hjartabilun og ævilengd. Við sáum hins

vegar ekki tengsl við bláæðasega eða nýrnasjúkdóma.

Þar sem erfðir ákvarða nánast að fullu styrk Lp(a) í blóði er ekki hægt að hafa áhrif á þennan áhættuþátt með lífsstílsbreytingum og í dag eru engin lyf samþykkt til lækunar á Lp(a). Þó er vitað að til dæmis niasín og lyf sem hamla PCSK9 geta lækkað Lp(a) um 30% en til að hafa merkjanleg áhrif á hjartasjúkdóma þarf líklega að lækka styrk Lp(a) mun meira en það. Mörg lyfjafyrirtæki eru nú að þróa lyf sem miða að því að lækka styrk Lp(a) í blóði um 80%.

En eru fylgikvillar við að lækka Lp(a) í blóði svona mikið? Við sýndum í okkar rannsókn að einstaklingar með ekkert eða mjög lítið Lp(a) í blóði (<3,5 nM) hafa auknar líkur á sykursýki (líkindahlutfall 1,16-1,45) en við greindum ekki fylgni við aðra sjúkdóma og einstaklingar sem eru án Lp(a) virðast að öðru leyti heilbrigðir. Þess ber að geta að þrátt fyrir auknar líkur á sykursýki eru einstaklingar með lítið Lp(a) í blóði (<3,5 nM) ekki með auknar líkur á hjartasjúkdómum.

Evrópsku hjartalækningasamtökin ráðleggja að mæla Lp(a) hjá fullorðnum til að finna þá sem hafa mjög há Lp(a) gildi (>430 nM) en þeir gætu haft sömu áhættu á æðakölkunarsjúkdómi og einstaklingar með arfblandna arfgenga kólesterólhækkun.⁴ Þá getur Lp(a)-gildi haft áhrif á áhættumat og ráðleggingar um forvarnir, sérstaklega hjá þeim sem eru metnir með meðalmikla áhættu á æðasjúkdómi.

Þrátt fyrir framfarir í forvörnum og meðferð má enn rekja um 40% dauðsfalla til hjarta- og æðasjúkdóma. Það var niðurstaða rannsóknar okkar að með því að lækka Lp(a) í blóði hjá þeim sem eru með hærra gildi en 50 nM (sem eru rúm 20% Íslendinga) niður í 14 nM megi draga marktækt úr áhættu á hjarta- og æðasjúkdómum án þessa að auka líkur á sykursýki. Það verður spennandi að sjá hvort þau lyf sem lækka Lp(a) sem eru nú í þróun munu standa undir væntingum.

Heimildir

1. Berg K, Dahlén G, Frick MH. Lp(a) lipoprotein and pre-beta1-lipoprotein in patients with coronary heart disease. *Clin Genet* 1974; 6: 230-5.
2. Gudbjartsson DF, Thorgeirsson G, Sulem P, Helgadóttir A, Gylfason A, Saemundsdóttir J, et al. Lipoprotein(a) Concentration and Risks of Cardiovascular Disease and Diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 2982-94.
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. *Eur Heart J* 2019; 41: 111-88.



Hilma Hólm

hjartalæknir, yfirmaður hjartarannsóknna hjá Íslenskrari erfðagreiningu

Hilma.Holm@decode.is

Við staðfestum að Lp(a) hefur áhrif á kransæðasjúkdóm, skylda æðasjúkdóma, ósæðarlokuþrengsl, hjartabilun og ævilengd.

Lipoprotein(a) and risk of cardiovascular disease

Hilma Hólm MD, PhD cardiologist, head of cardiovascular research at deCODE genetics / Amgen, Inc.

DOI: 10.17992/ibl.2020.02.371