

Fosfolipáza A₂ asociovaná s lipoproteiny (Lp-PLA₂) jako ukazatel aktivity aterosklerózy a potenciální terapeutický cíl

Helena Vavrková, David Karásek

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česká republika

Vavrková H, Karásek D. **Fosfolipáza A₂ asociovaná s lipoproteiny (Lp-PLA₂) jako ukazatel aktivity aterosklerózy a potenciální terapeutický cíl.** *Cor Vasa* 2011;53:234–238.

Fosfolipáza A₂ asociovaná s lipoproteiny (Lp-PLA₂) je vaskulárně specifický zánětlivý enzym, který hraje roli v tvorbě vulnerabilních, k ruptuře náchylných aterosklerotických plátů. Předpokládá se, že tvoří pojítko mezi oxidativní modifikací LDL a zánětlivou odpovědí arteriální intimy. Na rozdíl od hsCRP a dalších zánětlivých ukazatelů produkovaných játry není asociována s BMI, vykazuje podstatně menší intraindividuální variabilitu a má vyšší vaskulární specifitu.

Prospektivní primární i sekundární preventivní studie ukazují schopnost Lp-PLA₂ nezávisle predikovat koronární i ischemické cévní mozkové příhody, a to i po adjustaci na tradiční rizikové faktory a hsCRP. Z výše uvedených důvodů by se mohl tento nový zánětlivý marker stát cenným pomocným ukazatelem zvýšeného kardiovaskulárního rizika, a to zejména u osob spadajících do oblasti intermediárního rizika, které dle současných doporučení nejsou indikovány k dostatečně intenzivnímu ovlivnění klasických rizikových faktorů, zejména pak hyperlipidemie.

Jak režimová opatření, tak většina hypolipidemik snižují koncentrace Lp-PLA₂. Selektivní inhibitor aktivity Lp-PLA₂ – darapladib – je v současné době testován ve velké morbiditní a mortalitní studii STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy), která by mohla prokázat kauzální roli tohoto nového rizikového faktoru v procesu atherogeneze.

Klíčová slova: Fosfolipáza A₂ asociovaná s lipoproteiny (Lp-PLA₂) – Ateroskleróza – Lipoproteiny – Kardiovaskulární riziko – Darapladib

Vavrková H, Karásek D. **Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) as a marker of atherosclerotic activity and a potential therapeutic target.** *Cor Vasa* 2011;53:234–238.

Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) is a vessel-specific inflammatory enzyme playing a role in the formation of vulnerable, rupture-prone atherosclerotic plaques. Lp-PLA2 is believed to be a link between oxidative LDL modification and the inflammatory response by the arterial intima. Unlike high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and other inflammatory markers produced by the liver, Lp-PLA2 is not associated with BMI, shows substantially lower intra-individual variability and is more vessel-specific. Prospective primary and secondary prevention studies have shown Lp-PLA2 potential to predict coronary events and ischemic stroke even after adjustment to conventional risk factors and hs-CRP. It is for these reasons that this novel marker of inflammation could become an invaluable surrogate marker of increased cardiovascular risk, in particular in individuals at intermediate risk not indicated (by current guidelines) for adequate modification of conventional risk factors, in particular hyperlipidemia.

Lp-PLA2 levels are decreased both by lifestyle modifications and most lipid-lowering agents. Darapladib, a selective Lp-PLA2 activity inhibitor, is currently being tested in a large morbidity and mortality study STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) which could potentially document the causative role of this novel risk factor in the process of atherosclerosis.

Key words: Lipoprotein-associated phospholipase A2 – Atherosclerosis – Lipoproteins – Cardiovascular risk – Darapladib

Adresa: prof. MUDr. Helena Vavrková, CSc. III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, LF UP a FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc, e-mail: helena.vavrkova@fnol.cz

Práce byla podpořena grantem MZČR NS/10284.

Úvod

Ateroskleróza je podkladem naprosté většiny kardiovaskulárních onemocnění, která jsou hlavní příčinou mortality ve všech vyspělých zemích i v České republice. Jak ukazují výsledky řady intervenčních studií, i přes agresivní léčbu dyslipidemie, hypertenze a antiagregační léčbu je reziduální riziko morbidita a mortality na tato onemocnění stále velmi vysoké. To vedlo k hledání nových přístupů zaměřených na snížení rozsahu aterosklerózy, zejména pak vulnerabilních aterosklerotických plátů, které jsou podkladem většiny akutních cévních příhod.

Ateroskleróza je v současnosti chápána jako zánětlivé imunomodulační onemocnění.¹ Klíčová role zánětu v procesu aterosklerózy je podpořena výsledky řady epidemiologických studií, které prokazují asociaci mezi zánětlivými ukazateli, jako jsou např. C-reaktivní protein (CRP) nebo interleukin-6 (IL-6), a rizikem kardiovaskulárních příhod.² Nicméně není známo, zda různé zánětlivé markery odrážejí stejné patofyziologické procesy a zda hrají v procesu aterogeneze kauzální roli. V souvislosti s tím jsou hledány i nové zánětlivé biomarkery, které by byly více vaskulárně specifické a potenciálně by mohly hrát významnou roli v hodnocení aktivity aterosklerotického procesu a kardiovaskulárního rizika. Velká pozornost je v posledních letech věnována zejména fosfolipáze A₂ asociované s lipoproteiny (Lp-PLA₂).

Role Lp-PLA₂ v patogenezi aterosklerózy a jejích klinických manifestací

Fosfolipáza A₂ asociovaná s lipoproteiny patří do nadrodiny (superfamily) fosfolipázy A₂ a je známa též jako destičkový aktivující faktor acetyl-hydroláza (platelet-activating factor acetylhydrolase – PAF-AH). Tento protein obsahující 441 aminokyselin, jehož gen je lokalizován na chromosomu 6p 21.2-12, byl klonován v roce 1995.³ Lp-PLA₂ je produkována zánětlivými buňkami hrajícími roli v procesu aterogeneze (makrofágy a pěnovými buňkami aterosklerotických plátů) a akumuluje se v lidských aterosklerotických lézích.⁴ Jakmile pronikne do krve, váže se na lipoproteiny. V krvi cirkuluje Lp-PLA₂ vázaná asi ze 70–80 % na částice lipoproteinů o nízké hustotě (LDL) a zbytek je vázán na lipoproteiny o vysoké hustotě (HDL), lipoprotein(a) a lipoproteiny o velmi nízké hustotě (VLDL).⁵ Uvnitř LDL frakce se Lp-PLA₂ predilekčně váže na malé husté částice LDL-IV a LDL-V, které jsou považovány za nejvíce aterogenní.⁶

Předpokládá se, že Lp-PLA₂ tvoří pojítko mezi oxidativní modifikací LDL a zánětlivou odpovědí arteriální intimy. Jakmile LDL částice (zvláště pak malé, husté LDL částice) proniknou do subendoteliálního prostoru, dochází k jejich oxidační modifikaci volnými kyslíkovými radikály. Lp-PLA₂ je jediný enzym odpovědný za hydrolýzu oxidovaných fosfolipidů (oxPL) přítomných v oxidačně modifikovaných LDL částicích, což vede k produkci lysofosfatidylcholinu (LPC) a oxidovaných neesterifikovaných mastných kyselin (oxNE-FAs).⁴ Tyto produkty vykazují celou řadu prozánětlivých a proapoptotických účinků – vedou k expresi adhezivních molekul a cytokinů,

ke vzniku endoteliální dysfunkce a hrají významnou roli při tvorbě nekrotického jádra plátu. To má za následek další přísun leukocytů do aterosklerotických lézí a vytváří se bludný kruh.

Lp-PLA₂ – vaskulárně specifický marker a ukazatel aktivity aterosklerotického procesu

Fosfolipáza A₂ asociovaná s lipoproteiny je silně exprimována právě v oblasti nekrotického jádra plátu, kde dochází k nahromadění makrofágů a pěnových buněk.⁷ Jelikož Lp-PLA₂ je produkována primárně makrofágy a pěnovými buňkami aterosklerotických plátů, je vysoce specifická pro cévní zánět a na rozdíl od zánětlivé odpovědi leukocytů a zánětlivých markerů produkovaných játry není falešně zvyšována infekcí, artritidou či jiným systémovým zánětem. Fosfolipáza A₂ asociovaná s lipoproteiny tedy hraje centrální roli v zánětu aterosklerotického plátu, který je zodpovědný za jeho nestabilitu a náchylnost k ruptuře s následnou nasedající trombózou.

Falk a spol. ukázali, že většina akutních infarktů myokardu a náhlých smrtí se vyskytuje na podkladě ne příliš obturujících vulnerabilních aterosklerotických plátů, které jsou charakterizovány velkým nekrotickým lipidovým jádrem, velmi tenkým vazivovým krytem plátu a přítomností velkého množství zánětlivých buněk (makrofágů a T-lymfocytů).⁸ Tyto zánětlivé buňky vedou k produkci proteolytických enzymů – metaloproteináz, které pak naleptají vazivový kryt plátu a vedou k jeho disrupci. Pouze 16 % infarktů myokardu se vyskytuje na podkladě lézí, obturujících lumen z více než 70 %. Pitevnické nálezy ukázaly, že aterosklerotické léze vedoucí k náhlé smrti (tzv. culprit lesion) jsou v 76 % představovány vulnerabilní lézí náchylnou k ruptuře a jen ve 24 % vysoce stenózujícím plátem.⁷ Vulnerabilní léze jsou většinou malé (obturují lumen většinou méně než z 50 %), a tudíž hemodynamicky nevýznamné, s dlouho zachovaným okrouhlým lumen cévy. Z toho vyplývá, že i pacienti s negativním zátěžovým EKG či negativní koronarografií mohou být náchylní k ruptuře plátu a vzniku akutní koronární příhody, neboť jejich aterosklerotický proces vykazuje vysoký stupeň aktivity.

CRP stanovený vysoce senzitivní metodou (hsCRP) je v současnosti jedním z doporučených zánětlivých markerů, který může přispívat k posouzení aktivity aterosklerózy a rizika vzniku kardiovaskulárních příhod. Nicméně tento marker postrádá vaskulární specifitu, jeho koncentrace jsou snadno ovlivnitelné dalšími zánětlivými stavy, jako jsou infekce, systémová onemocnění apod., a jeho biologická variabilita je navíc několikanásobně vyšší než u Lp-PLA₂.⁹ Jelikož Lp-PLA₂ hraje centrální roli v zánětu aterosklerotického plátu, který je zodpovědný za jeho nestabilitu, má tento ukazatel předpoklady být relativně specifickým markerem aktivity aterosklerotického procesu.

Prospektivní studie s Lp-PLA₂

Do současné doby bylo publikováno více než 30 prospektivních studií (primárně i sekundárně preventivních), které sledovaly asociaci mezi cirkulující Lp-PLA₂ (stanovenou buď

formou její enzymatické aktivity, nebo koncentrací její hmoty) a následným rizikem kardiovaskulárních příhod – přehledně zpracováno v řadě publikací.^{10–13} Tyto studie konzistentně vykazovaly (s výjimkou dvou studií) zvýšení rizika kardiovaskulárních příhod pro zvýšení Lp-PLA₂ (horní vs. dolní kvantil nebo zvýšení Lp-PLA₂ o jednu standardní odchylku). Fosfolipáza A₂ asociovaná s lipoproteiny pozitivně koreluje s celkovým cholesterolem, LDL cholesterolem, mírně negativně s HDL cholesterolem a nekoreluje s BMI, sTK a hsCRP.

Zvýšení rizika kardiovaskulárních příhod asociovaného s Lp-PLA₂ přetrvávalo v prospektivních studiích i po multivariační adjustaci na klasické rizikové faktory. Po adjustaci se risk ratio nebo odds ratio pohybovaly v rozmezí 1,4–2,0.

Ve studiích, které stanovovaly i hsCRP, bylo zvýšení rizika asociovaného s Lp-PLA₂ nezávislé na hsCRP. Jak je uvedeno výše, v populačních studiích nebyla prokázána korelace mezi Lp-PLA₂ a hsCRP, což svědčí o tom, že tyto dva zánětlivé markery mohou odrážet dva různé procesy aterosklerózy.¹⁴

I když Lp-PLA₂ se zdá více vaskulárně specifickým markerem než hsCRP, riziko kardiovaskulárních příhod asociované s vysokými koncentracemi obou těchto ukazatelů je obzvláště vysoké.^{15,16} Nicméně k ověření prognostické ceny Lp-PLA₂ nad úroveň hsCRP jsou nutné další studie.

Na rozdíl od hsCRP a dalších zánětlivých markerů není Lp-PLA₂ asociována s BMI, jak bylo prokázáno v řadě prospektivních studií.^{17,18} I když ve studii Malmö Diet and Cancer aktivita Lp-PLA₂ stoupala s počtem znaků metabolického syndromu, korelace aktivity Lp-PLA₂ s přítomností metabolického syndromu nebyla statisticky významná ($p = 0,22$).¹⁷ V této studii bylo sledováno 4 480 osob bez diabetu a klinicky manifestního kardiovaskulárního onemocnění po dobu deseti let. Nejnížší riziko kardiovaskulárního onemocnění vykazovaly osoby bez metabolického syndromu s nízkou aktivitou Lp-PLA₂. Nejvyšší výskyt pak byl u osob s přítomností jak metabolického syndromu, tak s vysokou aktivitou Lp-PLA₂. Jedinci s metabolickým syndromem a nízkou aktivitou Lp-PLA₂ měli riziko srovnatelné s osobami bez přítomnosti metabolického syndromu a s vysokou aktivitou Lp-PLA₂.¹⁷

Metaanalýza LP-PLA2 Studies Collaboration analyzovala individuální data z relevantních prospektivních studií a zhodnotila nezávislost, specificitu, sílu a tvar asociace Lp-PLA₂ s ICHS, CMP a mortalitou za různých okolností.¹⁴ Tato metaanalýza, provedená u 79 036 účastníků, prokázala, že hmotnostní koncentrace a aktivita Lp-PLA₂ korelují mezi sebou navzájem, s proaterogenními lipidy a jsou asociovány s vaskulárním rizikem. Tato studie ukázala téměř logaritmicky lineární asociaci Lp-PLA₂ s rizikem ICHS a kardiovaskulární mortalitou. Síla asociace Lp-PLA₂ s ICHS byla snížena po adjustaci na vstupní hodnoty lipidů a apolipoproteinů. Adjustované relativní riziko ICHS bylo pro vstupní jednu směrodatnou odchylku aktivity Lp-PLA₂ 1,10 (95% CI 1,05–1,16) a pro hmotnostní koncentraci Lp-PLA₂ 1,11 (95% CI 1,07–1,16), což bylo srovnatelné s rizikem asociovaným s koncentrací non-HDL cholesterolu a výší systolického krevního tlaku. Relativní riziko pro tyto konvenční rizikové faktory však bylo jen mírné: 10–15%

zvýšení pro zvýšení o jednu směrodatnou odchylku, což mohlo být způsobeno relativně vysokým průměrným věkem sledované populace (64 ± 8 let).

Přínos vyšetřování Lp-PLA₂ jako pomocného ukazatele rizika u jedinců s intermediárním rizikem – stanovisko expertů

Jak americká doporučení (NCEP ATP III), tak česká Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií připouštějí, že odhad rizika kardiovaskulárních příhod dle jimi doporučeného postupu (Framinghamské rizikové skóre v amerických doporučeních a tabulky SCORE v doporučeních evropských či českých) není zcela přesný a kardiovaskulární příhody se v důsledku toho dosti často vyskytují i u osob s intermediárním rizikem, které nemají nárok na dostatečně agresivní léčbu, včetně léčby hypolipidemické.^{19,20} Tato doporučení proto umožňují ve vybraných případech modifikovat individuální riziko osob v primární prevenci na základě přítomnosti subklinické aterosklerózy či vybraných novějších rizikových faktorů, mezi něž patří i zánětlivé markery. American Heart Association/Centers for Disease Control (AHA/CDC) doporučily v roce 2003 jako nejvhodnější zánětlivý ukazatel pro osoby v intermediárním riziku hsCRP.² Stanovisko AHA/CDC nedoporučilo plošné stanovování hsCRP u osob s nízkým rizikem, kde by přínos tohoto vyšetření ve srovnání s náklady byl malý, ale ani u osob s vysokým rizikem, neboť tito jedinci si tak jako tak zaslouží intenzivní terapii. Od publikace doporučení AHA/CDC však vyšla celá řada výše uvedených primárně i sekundárně preventivních prospektivních studií, které ukázaly, že Lp-PLA₂ je signifikantním prediktorem koronárních i ischemických cévních mozkových příhod, a to nezávisle na hsCRP.^{10–13} Ve srovnání s hsCRP je Lp-PLA₂ více cévně-specifický marker a má podstatně nižší biologickou variabilitu, což umožňuje opakované vyšetření v průběhu času. Zvýšení obou těchto zánětlivých markerů – Lp-PLA₂ i hsCRP – představuje obzvláště vysoké riziko kardiovaskulárních příhod. Zejména u CMP, kde prospektivní studie ukazují slabou asociaci s LDL cholesterolem a dalšími lipidovými rizikovými faktory, by Lp-PLA₂ mohla být slibným ukazatelem zvýšeného rizika. Např. ve studii Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) hodnoty hsCRP a současně i Lp-PLA₂ v horním tercilu zvyšovaly riziko koronárních příhod čtyřikrát, a riziko CMP dokonce 11krát.²¹ Navíc stanovení Lp-PLA₂ bylo od té doby standardizováno a americký Úřad pro kontrolu potravin a léků (Food and Drug Administration – FDA) schválil imunoanalýzu pro stanovení hmotnostní koncentrace Lp-PLA₂ jako pomocné vyšetření pro predikci rizika koronárních a cévních mozkových příhod.

V roce 2008 bylo publikováno stanovisko skupiny odborníků, které podporuje stanovení Lp-PLA₂ k modifikaci kardiovaskulárního rizika určeného na základě klasických rizikových faktorů, a to u jedinců s intermediárním a vysokým rizikem.²² Podle doporučení těchto expertů by bylo vhodné použití tohoto testu u osob v primární prevenci

se dvěma rizikovými faktory, osob starších 65 let s jedním dalším rizikovým faktorem, u kuřáků, jedinců s poruchou glykemie nalačno a u metabolického syndromu. Jedinci v intermediárním riziku s vysokou hodnotou Lp-PLA₂ by měli být přesunuti do oblasti vysokého rizika a léčeni k nižším cílovým hodnotám LDL cholesterolu. Osoby v kategorii vysokého rizika se zvýšenou hodnotou Lp-PLA₂ by měly být přesunuty do kategorie velmi vysokého rizika a léčeny k těm nejprísnejším cílovým hodnotám LDL cholesterolu < 1,8 mmol/l.

Lp-PLA₂ jako terapeutický cíl

Vzhledem k roli, jakou Lp-PLA₂ hraje v procesu aterosklerózy, se inhibice tohoto enzymu jeví jako slibný terapeutický cíl. Jak režimová opatření, tak většina hypolipidemických farmakologických intervencí v monoterapii i v kombinacích (statiny, fibráty, niacin s prodlouženým účinkem, ezetimib, colesvelam) snižuje koncentrace Lp-PLA₂.^{23–28}

I když důkazy z mnoha studií nyní svědčí pro to, že Lp-PLA₂ je spolehlivým markerem rizika kardiovaskulárních příhod, neboť vztah mezi Lp-PLA₂ a kardiovaskulárními příhodami je konzistentní, závislý na výši tohoto parametru a biologicky plausibilní, kauzální vztah tohoto prozánětlivého enzymu k ateroskleróze však zatím nebyl prokázán. Kauzální vztah Lp-PLA₂ k ateroskleróze by mohly prokázat studie vykazující stabilizaci nebo regresi aterosklerózy a především snížení kardiovaskulárních příhod po inhibici Lp-PLA₂.

Selektivní inhibitor aktivity Lp-PLA₂ – darapladib

Za tímto účelem byl vyvinut selektivní inhibitor aktivity Lp-PLA₂ (darapladib; SB-480848), který snižuje aktivitu Lp-PLA₂ v cirkulaci i aterosklerotických lézích. V preklinické studii na zvířecím modelu diabetických/hypercholesterolemických sviní darapladib snižoval zánětlivý proces ve stěně cévní a zpomaloval progresi aterosklerotického procesu.²⁹

Klinická studie 2. fáze u 330 pacientů s angiograficky dokumentovanou ICHS sledovala vliv darapladibu v dávce 160 mg/den ve srovnání s placebem na koronární pláty pomocí intravaskulárního ultrazvuku (IVUS).³⁰ Studie sice neprokázala signifikantní snížení primárního cílového ukazatele, tj. deformability koronárního aterosklerotického plátu, ale darapladib v této studii významně snížil velikost nekrotického jádra koronárního plátu ve srovnání s placebem (sekundární cílový ukazatel), což může mít potenciální klinický účinek.³⁰

V současné době je testován tento selektivní inhibitor aktivity Lp-PLA₂ – darapladib – ve velké morbiditní a mortalitní studii STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) asi u 15 000 osob s vysokým rizikem ICHS. Tato studie s primárním cílovým ukazatelem hlavní kardiovaskulární příhody by měla být ukončena v roce 2012.

Závěr

Je možno konstatovat, že Lp-PLA₂ je vaskulárně specifický zánětlivý marker, signalizující nestabilitu aterosklerotických plátů. Na rozdíl od hsCRP a dalších zánětlivých ukazatelů produkovaných játry není asociován s BMI ani inzulinovou rezistencí, vykazuje podstatně menší intraindividuální variabilitu a má vyšší vaskulární specifitu. Prospektivní primárně i sekundárně preventivní studie ukazují jeho schopnost nezávisle predikovat koronární i ischemické cévní mozkové příhody, a to i po adjustaci na tradiční rizikové faktory a hsCRP. Z výše uvedených důvodů by se mohl tento nový zánětlivý marker stát cenným pomocným ukazatelem zvýšeného rizika zejména u osob v intermediárním riziku, které dle současných doporučení nejsou indikovány k dostatečně intenzivnímu ovlivnění klasických rizikových faktorů, zejména hyperlipidemie. Jak režimová opatření, tak většina hypolipidemik snižují koncentrace Lp-PLA₂. Selektivní inhibitor aktivity Lp-PLA₂ – darapladib – je v současné době testován ve velké morbiditní a mortalitní studii, která by mohla prokázat kauzální roli tohoto nového rizikového faktoru v procesu aterogeneze.

Literatura

1. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–126.
2. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499–511.
3. Tjoelker LW, Wilder C, Eberhardt C, et al. Anti-inflammatory properties of a platelet-activating factor acetylhydrolase. *Nature* 1995;374:549–553.
4. Zalewski A, Macphee C. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis: biology, epidemiology, and possible therapeutic target. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:923–931.
5. Karabina SA, Liapikos TA, Grekas G, et al. Distribution of PAF-acetylhydrolase activity in human plasma low-density lipoprotein subfractions. *Biochim Biophys Acta* 1994;1213:34–38.
6. Gazi I, Lourida ES, Filippatos T, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is a marker of small, dense LDL particles in human plasma. *Clin Chem* 2005;51:2264–2273.
7. Kolodgie FD, Burke AP, Skorija KS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 protein expression in the natural progression of human coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:2523–2529.
8. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657–671.
9. Wolfert RL, Kim NW, Selby RG, et al. Biological variability and specificity of lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2), a novel marker of cardiovascular risk [abstract]. *Circulation* 2004;110(suppl 3):309.
10. Madjid M, Ali M, Willerson JT. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as a novel risk marker for cardiovascular disease: a systematic review of the literature. *Tex Heart Inst J* 2010;37:25–39.
11. Anderson JL. Lipoprotein-associated phospholipase A2: an independent predictor of coronary artery disease events in primary and secondary prevention. *Am J Cardiol* 2008;101(suppl):23F–33F.
12. Garza CA, Montori VM, McConnell JP, et al. Association between lipoprotein-associated phospholipase A2 and cardiovascular disease: a systematic review. *Mayo Clin Proc* 2007;82:159–165.
13. Reddy KJ, Singh M, Bangit JR, Batsell RR. The role of lipoprotein-associated phospholipase A2 on cardiovascular disease risk assessment and plaque rupture: a clinical review. *J Clin Lipidol* 2009;3:85–93.
14. The Lp-PLA2 Studies Collaboration. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies. *Lancet* 2010;375:1536–1544.

15. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation* 2004;109:837–842.
16. Koenig W, Khuseyinova N, Lowel H, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 adds to risk prediction of incident coronary events by C-reactive protein in apparently healthy middle-aged men from the general population: results from the 14-year follow-up of a large cohort from southern Germany. *Circulation* 2004;110:1903–1908.
17. Persson M, Hedblad B, Nelson JJ, Berglund G. Elevated Lp-PLA2 levels add prognostic information to the metabolic syndrome on incidence of cardiovascular events among middle-aged nondiabetic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1411–1416.
18. Persson M, Nilsson JA, Nelson JJ, et al. The epidemiology of Lp-PLA2: distribution and correlation with cardiovascular risk factors in a population-based cohort. *Atherosclerosis* 2007;190:388–396.
19. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227–239.
20. Vavrková H, Soska V, Rosolová H, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. *Cor Vasa* 2007;49:K73–K86.
21. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident ischemic stroke in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arch Intern Med* 2005;165:2479–2484.
22. Davidson MH, Corson MA, Alberts MJ, et al. Consensus panel recommendation for incorporating lipoprotein associated phospholipase A2 testing into cardiovascular disease risk assessment guidelines. *Am J Cardiol* 2008;101(Suppl):51F–57F.
23. O'Donoghue M, Morrow DA, Sabatine MS, et al. Lp-PLA2 and its association with cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes in the PROVE-IT-TIMI 22. *Circulation* 2006;113:1745–1752.
24. Winkler K, Abletshauser C, Friedrich I, et al. Fluvastatin, slow-release lowers platelet-activating factor acetyl hydrolase activity; a placebo controlled trial in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;89:1153–1159.
25. Albert MA, Glynn RJ, Wolfert RL, Rocker PM. The effect of statin therapy on lipoprotein-associated phospholipase A2 levels. *Atherosclerosis* 2005;182:193–198.
26. Muhlestein JB, May HT, Jensen JR. The reduction of inflammatory biomarkers by statin, fibrate, and combination therapy among diabetic patients with mixed dyslipidemia: the DIACOR (Diabetes and Combined Lipid Therapy Regimen) study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:396–401.
27. Kuvin JT, Dave DM, Sliney KA, et al. Effects of extended-release niacin on lipoprotein particle size, distribution, and inflammatory markers in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2006;98:743–745.
28. Saougos VG, Tambaki AP, Kalogirou M, et al. Differential effect of hypolipidemic drugs on lipoprotein-associated phospholipase A2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2236–2243.
29. Wilenski RL, Shi Y, Mohler ER, et al. Inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A2 reduces complex coronary atherosclerotic plaque development. *Nat Med* 2008;14:1059–1066.
30. Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Buszman P, et al. Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A2 inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque. *Circulation* 2008;118:1172–1182.

Došlo do redakce 30. 3. 2011

Přijato 30. 3. 2011