

Intraindividuální variabilita lipoproteinu(a) a její potenciální dopad na rozhodnutí ohledně léčby tohoto rizikového faktoru

(Intra-individual variability of lipoprotein(a) and its potential impact on treatment decisions regarding this risk factor)

Tereza Nezbedová^a, Otto Mayer Jr.^{a,b}

^a II. interní klinika, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň, Česká republika

^b Biomedicínské centrum, Univerzita Karlova/Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice, Plzeň, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 21. 7. 2024

Přijat: 19. 8. 2024

Dostupný online: 27. 9. 2024

Klíčová slova:

Biologická variabilita

Indikační kritéria léčby

Lp(a)

Screening

SOUHRN

Úvod: Lipoprotein(a) (Lp(a)) je donedávna přehlížený rizikový faktor, u něhož možná bude brzy k dispozici cílená léčba. Předpokládá se, že status Lp(a) je natolik stabilní, že bude vyžadovat pouze jedno stanovení za život. Cílem studie bylo ověřit toto v praxi.

Metodika: Testovaný soubor zahrnuje celkem 490 ambulantních pacientů, u nichž byl opakovaně proveden náběr Lp(a), a posoudili jsme jeho intraindividuální variabilitu.

Výsledky: Celkově bylo provedeno 1 657 jednotlivých stanovení Lp(a), při mediánu tři vyšetření na pacienta a odstupu mezi prvním a posledním stanovením 1,1 roku. Průměrný koeficient variability CVi (poměr směrodatných odchylek [SD] všech individuálních hodnot a jejich průměru) činil 18,2 %, medián rozdílu mezi dvěma hodnotami téhož pacienta 6,7 nmol/l (36,4 %), zatímco nejvyšší pozorovaný intraindividuální rozdíl až 228 nmol/l (86 %).

Porovnávali jsme také, kolik pacientů dosáhlo hodnoty Lp(a) alespoň 175 nmol/l (potenciální kritérium léčby), při použití minimální a maximální individuální hodnoty. Při hodnotách Lp(a) < 75 nmol/l by variabilita stanovení ve směru indikace léčby žádný dopad neměla. Naopak u pacientů s Lp(a) ≥ 125 nmol/l by při použití nejnižší individuální hodnoty byla léčba indikována u 57 %, zatímco při použití nejvyšší hodnoty až u 88 % pacientů. V „šedé zóně“ 75–125 nmol/l by ke špatné klasifikaci z hlediska indikace léčby došlo jen u 15 % pacientů.

Závěr: V praxi vykazuje Lp(a) poměrně vysokou intraindividuální variabilitu. Potenciální dopad z hlediska eventuální indikace k léčbě to ale má až u pacientů s hodnotou ≥ 125 nmol/l, kde je tedy namíste opakované stanovení tohoto parametru. Naopak u osob s Lp(a) < 75 nmol/l bude opravdu postačovat jedno screeningové vyšetření za život, jak je doporučováno.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Introduction: Lipoprotein(a) represents a virtually overlooked risk factor for which targeted treatment may be available soon. It has been suggested that Lp(a) concentrations are stable over time and need to be measured only once in a lifetime. We aimed to verify this in clinical practice.

Methods: The study includes 490 patients in whom Lp(a) was repeatedly collected, and we assessed its intra-individual variability.

Results: A total of 1657 individual Lp(a) determinations were performed, with a median of 3 examinations/patient and an interval between the first/last determination of 1.1 years. The mean coefficient of variability (CVi, ratio of the SD of all individual values and their mean) was 18.2%, the median intra-individual difference was 6.7 nmol/L (36.4%), while the highest observed difference was 228 nmol/L (86%).

We also compared how many patients achieved 175 nmol/L (potential treatment cut-off), either by minimal or maximal individual value. If Lp(a) < 75 nmol/L, the factor variability would have no impact in this way. In patients with ≥ 125 nmol/L, treatment would be indicated by 57% using the lowest, while 88% using the highest individual value. In the “grey zone” of 75–125 nmol/L, only 15% of patients would be misclassified in this way.

Keywords:

Biological variability

Indication criteria of treatment

Lp(a)

Screening

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Otto Mayer Jr., CSc., II. interní klinika, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Plzeň, E. Beneše 13, 301 00 Plzeň, Česká republika, e-mail: mayero@fnplzen.cz

DOI: 10.33678/cor.2024.064

Tento článek prosím citujte takto: Nezbedová T, Mayer Jr. O. Intraindividuální variabilita lipoproteinu(a) a její potenciální dopad na rozhodnutí ohledně léčby tohoto rizikového faktoru. Cor Vasa 2024;66:481–486.

Conclusions: Lp(a) shows relatively high intra-individual variability in our series. However, we observed the potential impact in terms of treatment indication only in patients with Lp(a) ≥ 125 nmol/L, where repeated determination of this parameter would be appropriate. In contrast, one screening examination per lifetime will virtually be sufficient for persons with Lp(a) < 75 nmol/L.

Úvod

Lipoprotein(a) (Lp(a), „lipoprotein malé a“) je znám po více než 60 let,¹ nicméně po dlouhá léta nedosáhl větší pozornosti nad rámec konstatování, že by mohl potenciálně vstupovat do etiologie aterosklerotických vaskulárních chorob. Teprve po roce 2010 odborné společnosti² tento parametr „formálně uznávají“ jako nezávislý kardiovaskulární rizikový faktor a doporučují jeho screening u vybraných rizikových jedinců. Za touto změnou paradigmatu jsou pochopitelně poměrně rozsáhlé důkazy v podobě prospektivních studií, souhrnně o desetitisícových souborech a nověji v podobě i tzv. mendelovské randomizace, která nám dává vysoký stupeň jistoty kauzality daného faktoru.^{3–5} Hyperlipoproteinemie Lp(a) rovněž obdržela svůj formální kód v mezinárodním seznamu diagnóz ICD-10 (tj. E78.41). Skutečný přelom však přinesla až poslední dekáda, kdy se objevila celá řada léčiv cíleně vyvinutých k ovlivnění koncentrace Lp(a), nejčastěji mechanismem narušení exprese genu *LPA*, který je z více než 90 % zodpovědný za individuální status Lp(a).² Většinou se jedná o tzv. siRNA (small interfering RNA), což jsou přípravky olpasiran, zerlasiran a lepodisiran či tzv. ASO (antisense oligonucleotide), což je lék pelacarsen; ve vývoji je ještě i přípravek muvalaplin, což je léčivo s malou molekulou inhibující syntézu Lp(a). Všechny zmíněné přípravky vykazují ve studiích vysokou účinnost (až 100% pokles) z hlediska potenciálu ke snížení cirkulujícího Lp(a)^{6–9} a přinejmenším dva z nich (olpasiran a pelacarsen) jsou i poměrně daleko v klinickém testování III. fáze (první výsledky v tomto směru bychom mohli znát již v polovině roku 2025). Je tedy vhodné začít se vážně zabývat některými praktickými aspekty screeningu Lp(a), zejména otázkou, jak budeme pacienti vhodné k léčbě vyhledávat.

Podle převládajícího konsenzu^{10,11} je vhodné distribuci Lp(a) vnímat ve třech kategoriích. První nejnížší představují jedinci s „vyloučenou hyperlipoproteinemií Lp(a)“, definovaní obvykle jako ti s koncentrací Lp(a) < 75 nmol/l či < 30 mg/dl (dostupné laboratorní metodiky se mezi sebou bohužel mohou dosti zásadně lišit). Opačný pól představují pacienti s již naopak „prokázanou hyperlipoproteinemií Lp(a)“, definovanou jako koncentrace Lp(a) ≥ 125 nmol/l či ≥ 50 mg/dl. A mezi těmito dvěma skupinami byla ponechána ještě určitá „šedá zóna“, kde není situace z hlediska formálního statusu Lp(a) jednoznačná. Zcela jinou otázku však představuje, jaká koncentrace Lp(a) bude eventuálně považována za indikaci k cílené léčbě některým z výše uvedených přípravků (samozřejmě, pokud se prokáže jejich přínos) a lze celkem s jistotou předpokládat, že přinejmenším zpočátku budou daleko vyšší než uvedená dolní hranice hyperlipoproteinemie Lp(a).

Jak již bylo řečeno, individuální hodnoty Lp(a) jsou z více než 90 % geneticky determinovány a předpoklad je, že se zásadněji v průběhu života nemění. Ke screeningu tohoto faktoru tedy postačuje dle převládajícího konsen-

zu pouze jeden náběr za život.^{10,11} Na druhé straně každý fyziologický parametr podléhá určité fluktuaci, dané jednak jeho biologickou variabilitou, ale také analytickou variabilitou použité laboratorní metody či dalšími okolnostmi. Protože rozhodnutí o indikaci léčby bude nejspíše kategorické (tj. bude arbitrárně určena hodnota Lp(a), od které budeme moct příslušný přípravek podat), může se teoreticky snadno stát, že právě tato fyziologická variabilita povede ke špatnému klinickému rozhodnutí ohledně zahájení léčby (pacient prostě třeba jen o několik nmol/l příslušné kritérium nesplní).

Cílem této naší studie bylo posoudit, jaká je variabilita stanovení Lp(a) u reálných pacientů a nakolik se to může právě z hlediska rozhodnutí o léčbě promítnout do klinické praxe.

Metodika

Uspořádání a výběr studovaného souboru

Studie vznikla jako sekundární analýza epidemiologického projektu (survey), jenž byl zaměřen na mortalitní trendy a úroveň léčby hlavních aterosklerotických chorob u pacientů hospitalizovaných či v ambulantní péči FN Plzeň.^{12–14} Představuje deskriptivní studii u pacientů ambulantně sledovaných z libovolných důvodů ve FN Plzeň, u nichž byla v rámci jejich laboratorního screeningu opakovaně stanovena hodnota Lp(a) identickou metodikou.

Celkově bylo ve FN Plzeň mezi lety 2003 a 2023 provedeno více než 34 000 stanovení Lp(a), pro potřeby této analýzy jsme však použili pouze 6 771 stanovení realizovaných (počínaje rokem 2015) v současné době používanou metodikou (viz dále) u celkem 3 759 probandů. Z tohoto iniciačního souboru jsme dále vybrali pouze ty pacienty, u nichž bylo stanovení Lp(a) realizováno alespoň dvakrát, a to s minimálním odstupem šesti měsíců. Finální analyzovaný soubor tedy zahrnuje 490 osob, u nichž bylo souhrnně realizováno 1 657 jednotlivých stanovení Lp(a), kdy jsme pro každého pacienta měli k dispozici 2–10 různých individuálních měření s odstupem alespoň půl roku mezi nimi.

Analýza dat

Individuální plazmatické hodnoty Lp(a) byly stanoveny v rutinní laboratoři Ústavu klinické biochemie a hematologie pomocí komerčního kitu firmy Roche na analytické platformě COBAS c701 (ROCHE Diagnostics, Basilej, Švýcarsko). Pro statistickou analýzu byly použity převážně konvenční deskriptivní metody. Zaměřili jsme se především na minimální a maximální hodnotu, která byla u dané osoby naměřena (aniž bychom brali v potaz, v jakém časovém pořadí byla tato stanovení realizována. Kalkulován byl absolutní rozdíl mezi těmito dvěma hodnotami a relativní procentuální nárůst oproti minimální hodnotě (tj. maximální *minus* minimální

a [maximální *minus* minimální]/minimální Lp(a)) Dále jsme použili i intraindividuální průměr a standardní odchylku stanovení (tj. napříč všemi naměřenými hodnotami u jednoho pacienta). Biologická variabilita Lp(a) byla hodnocena jednak pomocí modifikované Blandovy–Altmanovy analýzy (kde jsme použili minimální a maximální hodnotu, bez zřetele na jejich pořadí) a dále pak pomocí koeficientu variability (tj. podíl směrodatné odchylky [SD] všech jednotlivých stanovení a jejich průměru). Statistická analýza byla realizována pomocí softwaru STATISTICA 14 (TIBCO Software Inc, Palo Alto, CA, USA).

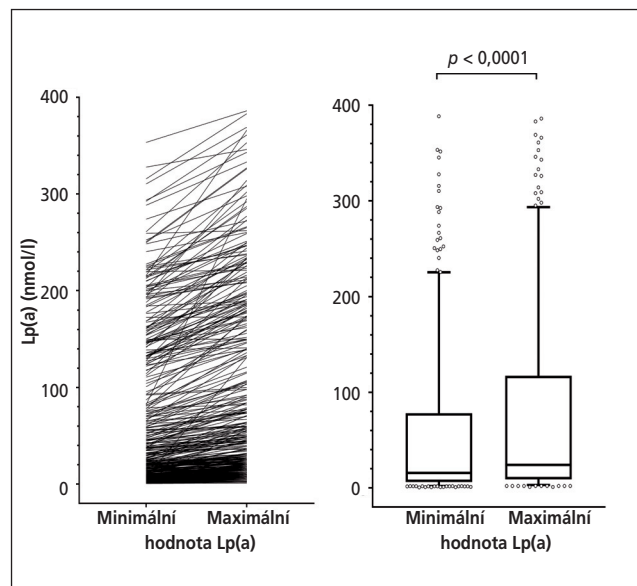
Výsledky

Analýzovaný soubor představuje 490 osob (46 % mužů) o průměrném věku 51,1 roku ($\pm 21,9$), u nichž bylo souhrnně realizováno 1 657 jednotlivých stanovení Lp(a) a kdy jsme pro každého pacienta měli k dispozici 2–10 různých individuálních měření. Medián činil tři vyšetření Lp(a) na osobu s celkovým odstupem mezi prvním a posledním stanovením asi 1,1 roku (tabulka 1).

Intraindividuální rozdíl mezi nejnižší a nejvyšší naměřenou hodnotou Lp(a) ukazuje **obrázek 1**. Obě hodnoty se mezi sebou při párovém porovnání vysoce statisticky lišily ($p < 0,0001$, Wilcoxonův párový test), přičemž medián absolutního rozdílu činil ≈ 8 nmol/l. To se ale promítlo do více než 36% relativního rozdílu mezi oběma hodnotami (tj. nejvyššího pozorovaného procentuálního vzestupu individuální hodnoty Lp(a) mezi dvěma měřeními). Průměrná biologická variabilita měření Lp(a) (koeficient intraindividuální variability, CVi), stanovená tentokrát již na základě všech dostupných měření, činila asi 18 % (tabulka 1), přičemž tuto hodnotu vyšší než 10 % vykazovalo více než 70,4 % pacientů. Tento intraindividuální rozdíl by tak vedl u části souboru k mírně rozdílné klasifikaci pacientů z hlediska diagnózy hyperlipoproteinemie Lp(a) (≥ 125 nmol/l) a potenciálního indikačního kritéria léčby (≥ 175 nebo ≥ 200 nmol/l) (tabulka 1, dolní panel).

Obrázek 2 dokumentuje vztah mezi absolutní hodnotou Lp(a) a variabilitou jeho stanovení. Na horním panelu je uvedena Blandova–Altmanova analýza dokládající, že čím vyšší je hodnota Lp(a), tím vyšší je také maximální intraindividuální rozdíl mezi hodnotami téhož pacienta, regresní křivka vztahu těchto dvou veličin ukazuje na statisticky vysoce signifikantní vzájemnou asociaci (**obr. 2, horní panel**). Provedli jsme ovšem rovněž analýzu pomocí koeficientu variability (CVi), který zahrnoval všechny změřené hodnoty, a nikoliv jen ty extrémní. Zde jsme naopak žádný zásadnější nárůst biologické variability při vyšších hodnotách Lp(a) nepozorovali, resp. dokonce maximum efektu lze nalézt spíše v nižších hodnotách.

Tabulka 2 porovnává, nakolik se klasifikace jednotlivých pacientů lišila z hlediska teoretického indikačního kritéria léčby při použití minimální a maximální pozorované individuální hodnoty Lp(a); použili jsme dvě různá indikační kritéria (viz oddíl Diskuse) a soubor ještě rozdělili do tří doporučených kategorií^{10,11} statusu Lp(a). U osob s vyloučenou hyperlipoproteinemií Lp(a) (< 75 nmol/l) by z hlediska dosažení indikačního kritéria nehrálo žádnou



Obr. 1 – Intraindividuální rozdíl mezi nejnižší a nejvyšší naměřenou hodnotou Lp(a) (hodnota p na základě Wilcoxonova párového testu).

Tabulka 1 – Základní charakteristiky souboru, parametry variability stanovení Lp(a) a prevalence nadnormálních hodnot

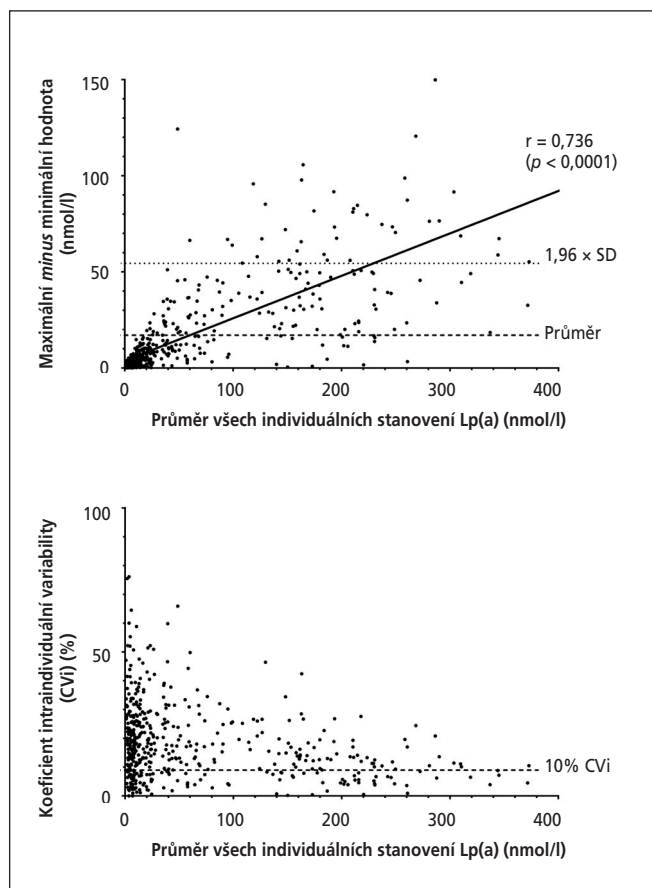
n	490
Věk (SD) (rok)	51,1 (21,9)
Pohlaví (% mužů)	46,0
Medián (IQR) počtu individuálních stanovení Lp(a)	3(2–4)
Medián (IQR) sledovaného období* (rok)	1,1 (0,8–1,6)
Průměr (SD) minimální individuální hodnoty Lp(a) (nmol/l)	58,8 (84,8)
Průměr (SD) maximální individuální hodnoty Lp(a) (nmol/l)	77,6 (105,5)
Individuální průměr (SD) všech stanovení (nmol/l) [#]	68,0 (95,1)
Medián absolutního intraindividuálního rozptýlu Lp(a) [§] (nmol/l)	6,7 (1,8–23,9)
Medián procentuálního intraindividuálního rozptýlu Lp(a) [§] (nmol/l)	36,4 (17,1–65,9)
Průměr (SD) koeficientu intraindividuální variability [‡] (%)	18,2 (13,5)
Lp(a) ≥ 125 nmol/l (%)	
Na základě minimální individuální hodnoty	20,2
Na základě maximální individuální hodnoty	24,7
Lp(a) ≥ 175 nmol/l (%)	
Na základě minimální individuální hodnoty	11,6
Na základě maximální individuální hodnoty	18,6
Lp(a) ≥ 200 nmol/l (%)	
Na základě minimální individuální hodnoty	8,8
Na základě maximální individuální hodnoty	14,1

IQR – mezikvartilové rozpětí; SD – směrodatná odchylka.

* Odstup prvního a posledního stanovení Lp(a); [#] průměr všech jednotlivých stanovení Lp(a) u konkrétního pacienta; [§] maximální individuální hodnota *minus* minimální individuální hodnota;

[§] maximální *minus* minimální / minimální individuální hodnota;

[‡] SD všech jednotlivých stanovení / průměr všech jednotlivých stanovení Lp(a) u konkrétního pacienta.



Obr. 2 – Vztah mezi absolutní hodnotou Lp(a) a variabilitou jeho stanovení (Blandův–Altmanův graf [horní panel] a koeficient CVi [dolní panel]). SD – směrodatná odchylka.

Tabulka 2 – Počty pacientů (%) splňujících předpokládané kritérium léčby[†] na základě maximální a minimální naměřené hodnoty Lp(a) ve třech kategoriích[†] distribuce toho parametru

	Lp(a) ≥ 175 nmol/l [†]	Lp(a) ≥ 200 nmol/l [†]
Lp(a) < 75 nmol/l („vyloučená hyperlipoproteinémie Lp(a)“)[†] n = 365		
Na základě minimální hodnoty	0	0
Na základě maximální hodnoty	0	0
Lp(a) ≥ 75 nmol/l < 125 nmol/l[†] n = 26		
Na základě minimální hodnoty	0	0
Na základě maximální hodnoty	15,4	7,6
Lp(a) ≥ 125 nmol/l („potvrzená hyperlipoproteinémie Lp(a)“)[†] n = 99		
Na základě minimální hodnoty	57,6	43,4
Na základě maximální hodnoty	87,8	67,7

[†] Přiřazení do této kategorie provedeno na základě minimální naměřené individuální hodnoty Lp(a).

roli, zdali bychom použili nejnížší či nejvyšší hodnotu. Naopak u osob s potvrzenou hyperlipoproteinémií (≥ 125 nmol/l) by se kategorizace z hlediska indikačního kritéria

léčby poměrně zásadně lišila, a to až o 30 procentních bodů (tabulka 2, dolní panel).

Diskuse

V naší analýze jsme měli možnost posoudit, jaká je biologická variabilita individuální koncentrace Lp(a) v „reálném světě“ a nakolik toto může v klinické praxi zkomplikovat rozhodování ohledně eventuálního zahájení léčby.

Analýzu biologické variability jsme v naší studii provedli dvěma způsoby (tj. pomocí Blandovy–Altmanovy analýzy a koeficientu CVi) a oba přístupy nám daly zdánlivě protichůdné výsledky. To je ovšem dáno tím, že Blandova–Altmanova analýza pracuje s absolutním rozdílem, a navíc jsme zde použili pouze extrémní individuální hodnoty (nejnižší a nejvyšší) Lp(a). Naopak koeficient CVi pracuje pouze s relativním rozdílem (neboť představuje poměr SD a průměru). Pro formální stanovení biologické variability parametru se jistě CVi hodí lépe, u těch s vysoce neparametrickým rozložením ale může vést k obtížné klinické interpretaci. Zdánlivě velký rozdíl mezi dvěma hodnotami může totiž být klinicky zcela nezajímavý, pokud se nacházíme hluboko v pásmu normálních hodnot. A naopak, i poměrně malý rozdíl u vysoké hodnoty může vést k jiné klasifikaci, a tudíž špatnému klinickému rozhodnutí z hlediska zahájení léčby. K interpretaci našich dat je tedy nutno přistoupit z obou hledisek, tj. biologické variability parametru a skutečného klinického dopadu tohoto jevu.

Podobně, jak je tomu u většiny fyziologických parametrů, intraindividuální rozdíly naměřených koncentrací Lp(a) v čase (= biologická variabilita) byly poměrně vysoké. Průměrná hodnota CVi činila asi 18 % (což je jistě hodně), přičemž vyšší než 10% variabilitu měření vykazovalo více než 70 % pacientů. I z hlediska absolutního rozdílu se dvě extrémní individuální hodnoty v mediánu lišily až o 36 % a největší pozorovaný rozdíl činil až 229 nmol/l! Je tedy očividné, že dvě stanovení Lp(a) u téhož pacienta nám potenciálně mohou dát zcela odlišnou informaci. Jedinou srovnatelnou studii, kterou se nám v tomto směru podařilo nalézt, byla subanalýza¹⁵ studie OCEAN(a)-DOSE, provedená u 53 pacientů, randomizovaných k placebu v této intervenční studii zaměřené na léčbu Lp(a).⁶ Průměrný koeficient CVi v této studii (z hlediska velikosti souboru takřka devětkrát menší oproti té naší) činil 10 % a největší pozorovaný rozdíl mezi dvěma hodnotami téhož pacienta dosahoval 135 nmol/l. Zdánlivě menší pozorovaná variabilita v této studii je pravděpodobně dána tím, že představuje daleko homogennější soubor než ten náš; především asi tím, že zařazovacím kritériem byla hodnota Lp(a) > 150 nmol/l. Pokud bychom náš soubor omezili podobným způsobem (n = 91), činil by průměrný CVi 11,9 % (tudíž by byl velmi podobný). Autoři této studie však i na základě této pozorované variability hodnotí doporučení nabírat Lp(a) jen jednou za život velmi skepticky, resp. předpokládají nutnost opakovaného testování.

Otázku je však třeba řešit spíše v kontextu skutečného klinického dopadu, který by zjištěná vysoká variabilita Lp(a) mohla mít. Naše data zahrnují plnou distribuci hodnot Lp(a) a celkem jednoznačně z nich vyplývá, že pro naprostou většinu subjektů nehraje i takto relativně vyso-

ká variabilita žádnou roli. Dotyčný jedinec totiž obvykle spadá do stejné kategorie „vyloučené hyperlipoproteinemie Lp(a)“, a tudíž obyčejné opakované testování nepřineslo žádnou novou informaci. Naopak zcela odlišnou roli však může biologická variabilita hrát v nadnormálních hodnotách. V naší studii jsme tento problém testovali z hlediska dvou potenciálních indikačních kritérií léčby (≥ 175 a ≥ 200 nmol/l), neboť zatím není jasné, jaká koncentrace Lp(a) se stane indikací pro zahájení léčby (samozřejmě za předpokladu, že příslušné studie vůbec dají signifikantní výsledek). Studie fáze III s olpasiranem (OCEAN(a)-OUT-COMES) je zaměřena na snížení recidivy závažných kardiovaskulárních příhod (MACE) u pacientů s manifestní ischemickou chorobou srdeční a hlavním zařazovacím kritériem je zde koncentrace Lp(a) ≥ 200 nmol/l (výsledky by mohly být již v roce 2026). Druhým běžícím projektem, rovněž cíleným na snížení incidence MACE v sekundární prevenci je studie Lp(a) HORIZON s pelacarsenem a zařazovacím kritériem je zde Lp(a) ≥ 70 mg/dl (tj. ≈ 175 nmol/l); výsledky by mohly být dostupné již v roce 2025. Pravděpodobně to budou právě tyto dvě studie, které budou tvořit terapeutický standard, tj. na základě v nich použitých zařazovacích kritérií koncentrace Lp(a) bude u pacientů indikována příslušná léčba.

Na základě našich dat tak můžeme předpokládat, že do určité „sporné zóny“ indikace (tj. těch, kde variabilita stanovení může vést k chybnému rozhodnutí) bude spadat asi 5–7 % jedinců. A právě u těchto hraničních případů by opakované náběry měly svůj nesporný význam. Kruciální otázkou však zůstává, jak takového pacienta poznat, když rozdíl mezi dvěma hodnotami téhož pacienta může být opravdu velký (v našem souboru se rozdíl mezi nejnížší a nejvyšší hodnotou u těchto pacientů pohyboval ve velmi širokém rozmezí 20–212 nmol/l (!)). Mezi našimi pacienty jsme ale žádný takový „sporný případ“ nenalezli v té části souboru (a bylo to takřka 75 % všech pacientů), kde minimální naměřená individuální koncentrace Lp(a) nepřesáhla 75 nmol/l. Pokud se tedy zjištěná hodnota Lp(a) bude u příslušného pacienta pohybovat v tomto rozmezí „vyloučené hyperlipoproteinemie Lp(a)“, asi postrádá smysl ji znovu retestovat. V „šedé zóně“ mezi 75 a 125 nmol/l jsme našli pouze čtyři pacienty, u nichž by teoreticky mohla být na základě jejich nejvyšší hodnoty již léčba indikována. Jakkoliv to činilo již asi 15 % podsouboru 75–125 nmol/l, stále asi dosti postrádá smysl v tomto stratu systematicky vyhledávat tyto sporné pacienty dalším retestováním, aniž bychom k tomu měli zásadní klinický důvod (např. extrémně vysoké kardiovaskulární riziko, kde asi bude potenciální indikace léčby). Naopak mezi pacienty s Lp(a) ≥ 125 nmol/l (na základě nejnížší hodnoty), tj. s již prokázanou hyperlipidemií Lp(a) bylo takřka 88 % těch, u nichž alespoň jedna z naměřených individuálních hodnot někdy přesáhla hranici 175 nmol/l, a tudíž by v naprosté většině potenciálně splnili indikační kritéria léčby. Nezanedbatelné množství (tj. asi 68 %) těchto jedinců našli i pro případ, že by indikační kritérium léčby bylo nakonec stanovení na vyšší hodnotě (tj. 200 nmol/l). Tudíž u jedinců, kde screeningem zjistíme hodnotu Lp(a) ≥ 125 nmol/l, má další retestování bezpochyby smysl. Na tomto místě asi také nutno zdůraznit fakt, že ekonomická náročnost stanovení Lp(a) je nyní již relativně malá a pohybuje se mezi 30–60 Kč při po-

užití plně automatizované metody, v podstatě se jedná jen o rozšíření již rutinně stanovovaného „lipidogramu“ o tento další parametr.

Obvyklým jevem u většiny biologických parametrů je, že narůstají s věkem příslušných jedinců. V případě Lp(a) však zrovna tento fenomén v našem souboru potvrdit nemůžeme. Žádný statisticky významný vztah mezi věkem a hodnotou Lp(a) (ať již minimální, nebo maximální, či i rozdílu mezi nimi) zde nalezen nebyl. Podobně jsme nezjistili ani žádný intraindividuální nárůst mezi první a poslední naměřenou hodnotou, resp. zde byl zaznamenán dokonce paradoxně statisticky významný pokles (69,1 vs. 65,9 nmol/l, $p < 0,001$). Žádnou roli nehrál ani čas, který uběhl mezi naměřenou nejnížší a nejvyšší koncentrací Lp(a). Koncentrace Lp(a) též nebyla nijak významně dotčena pohlavím pacientů, byť určitý marginální vliv ženského pohlaví směrem k větším rozptýlu mezi nejnížší a nejvyšší hodnotou jsme zde našli. Jak koeficient variability, tak i rozdíl mezi nejvyšší a nejnížší hodnotou pochopitelně narůstal s počtem provedených náběrů, celkově to však nijak neovlivňuje naše závěry.

Limitace studie

Hlavní limitací studie je zejména její čistě observační charakter a pravděpodobně vysoká heterogenita souboru, kdy neznáme důvody ani okolnosti náběru Lp(a). Pouze jsme využili fakt, že stanovení bylo provedeno opakovaně, nejčastěji čistě jen z důvodů klinické rutiny (dané ambulantní pracoviště má prostě ve zvyku Lp(a) nabírat jako součást lipidogramu, aniž by k tomu byl nějaký specifický důvod). Samozřejmě nemůžeme plně vyloučit vliv nějaké klinické události, která mohla individuální hodnotu Lp(a) akutně ovlivnit, ale současné znalosti problematiky zatím nic v tomto směru nenaznačují. Pro potřeby podobné analýzy (párové intraindividuální porovnání pouze koncentrací Lp(a)) by ale tato limitace naše zjištění zásadněji ovlivnit neměla.

Závěry pro praxi

Navzdory představě o celoživotně stabilních hodnotách Lp(a) tento parametr vykazuje i tak poměrně vysokou biologickou intraindividuální variabilitu. K rozhodnutí o jeho stanovení je tudíž třeba přistupovat selektivně a hlavně v klinickém kontextu. Prvním krokem by měl být screeningový náběr alespoň jedenkrát za život (tak jak je to doporučováno i odbornými společnostmi). Pokud bude prokázán normální status tohoto faktoru (< 75 nmol/l či < 30 mg/dl), pravděpodobně to bude zcela postačovat, neboť je vysoce nepravděpodobné, že by hodnota Lp(a) mohla někdy dosáhnout hodnot vyžadujících léčbu (alespoň podle současného pohledu na věc). Na druhé straně, pokud tuto hyperlipoproteinemii potvrdíme (tj. Lp(a) bude ≥ 125 nmol/l či ≥ 50 mg/dl), má na základě našich dat naopak smysl stanovení rutinně opakovat (což se však asi nebude týkat více než 20 % jedinců). To platí ještě více, pokud zde bude nějaká další klinická okolnost, která by mohla být potenciálně indikací k léčbě (pravděpodobně zejména manifestní vaskulární choroba). Tento přístup sice může působit utilitárně (v podstatě budeme čekat, až „náhodou“ některá z hodnot splní indikační kritérium

léčby), nepovede ale zase k tomu, že by příslušný jedinec byl z léčby vyloučen jen z důvodů variability parametru (většina aterosklerotických rizikových faktorů působí směrem k riziku kontinuálně, tudíž lze důvodně soudit, že i tento pacient bude z léčby profitovat). Je třeba ale ještě znovu zdůraznit, že toto vše bude platit, až (pokud) budeme mít k dispozici jednoznačný důkaz přínosu léčby Lp(a) v podobě intervenční studie (což by mohlo být již velmi brzy).

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Práce byla podpořena výzkumným fondem Univerzity Karlovy COOPERATIO.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Všechny studijní procedury byly prováděny v souladu s principy správné klinické praxe ve smyslu Helsinské deklarace z roku 1984 a pozdějších dodatků. Studijní protokol byl schválen lokální Etickou komisí Fakultní nemocnice Plzeň, pacienti podepsali souhlas s ambulantním vyšetřením, včetně náběru krve. Se všemi získanými daty bylo nakládáno v souladu se zákonem na ochranu osobních údajů a směrnicí GDPR Evropské komise, analýza byla realizována na plně anonymizovaných datech.

Literatura

1. Berg K. A new serum type system in man – the LP System. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963;59:369–382.
2. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844–2853.
3. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 2009;301:2331–2339.
4. Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet* 2018;392:1311–1320.
5. Lamina C. Mendelian Randomization: Principles and its usage in Lp(a) research. *Atherosclerosis* 2022;349:36–41.
6. O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, et al. Small Interfering RNA to Reduce Lipoprotein(a) in Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2022;387:1855–1864.
7. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopcuk E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2020;382:244–255.
8. Nicholls SJ, Nissen SE, Fleming C, et al. Muvalaplin, an Oral Small Molecule Inhibitor of Lipoprotein(a) Formation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023;330:1042–1053.
9. Nissen SE, Linnebjerg H, Shen X, et al. Lepodisiran, an Extended-Duration Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a): A Randomized Dose-Ascending Clinical Trial. *JAMA* 2023;330:2075–2083.
10. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J* 2022;43:3925–3946.
11. Vrablík M, Cífková R, Freiburger T, et al. Stanovisko ČSAT ke Konsenzu Evropské společnosti pro aterosklerózu: Lipoprotein(a) při aterosklerotických kardiovaskulárních onemocněních a aortální stenóze. *AtheroRev* 2023;8:66–76.
12. Mayer O Jr., Seidlerová J, Bruthans J, et al. The prognostic impact of renal function decline during hospitalization for myocardial infarction. *J Comp Eff Res* 2021;10:219–228.
13. Kielbergerová L, Mayer O Jr., Bruthans J. The mortality risk of patients hospitalized for ischemic stroke between 2003 and 2019. *Vnitř Lék* 2022;68:4–11.
14. Mayer O, Bruthans J, Bilková S, et al. The prognosis and therapeutic management of patients hospitalized for heart failure in 2010–2020. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2022;166:312–321.
15. Gaba P, O'Donoghue M, Lopez JA, et al. Intraindividual Variability in Serial Lipoprotein(a) Concentration Among Placebo-Treated Patients in the OCEAN(a)-DOSE Trial. *Circulation* 2023;148(Suppl 1), abstract 12103.