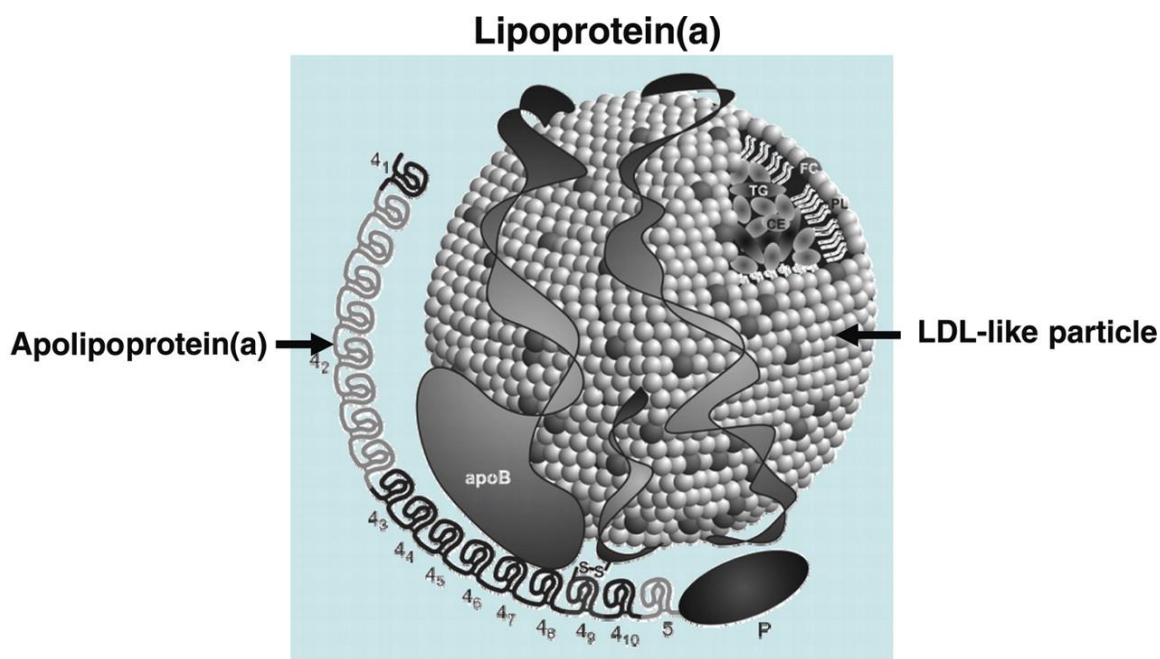


Λιποπρωτεΐνη α / Lp(α)

Η λιποπρωτεΐνη (α) [Lp (α)] ανακαλύφθηκε ως παράγωγο μετάλλαξης μίας χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) το 1963 από τον Berg, ένα Νορβηγό γενετιστή.

Η Lp (α) είναι μία λιποπρωτεΐνη που αποτελείται από δύο αποπρωτεΐνες. Η μία είναι η απολιποπρωτεΐνη B-100 που αποτελεί συστατικό της LDL και η άλλη είναι η απολιποπρωτεΐνη (α). Η απολιποπρωτεΐνη B-100 και η απολιποπρωτεΐνη (α) συνδέονται μεταξύ τους με δισουλφιδικό δεσμό. Η δομή της Lp(α) βρέθηκε ότι είναι αρκετά όμοια με του πλασμινογόνου.



Δομή της Lp(α).

Η LDL-Χοληστερόλη, είναι η κυρίως υπεύθυνη για τη δημιουργία της αθηροσκλήρωσης των αρτηριών όταν βρίσκεται σε υψηλή συγκέντρωση στο αίμα. Η LDL χοληστερόλη διαπερνά το τοίχωμα των αρτηριών και δημιουργεί τις αθηροσκληρωτικές πλάκες που μπορούν να θεωρηθούν βόμβες οι οποίες, όταν εκραγούν, φράζουν την αρτηρία προκαλώντας έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ισχαιμικό εγκεφαλικό.

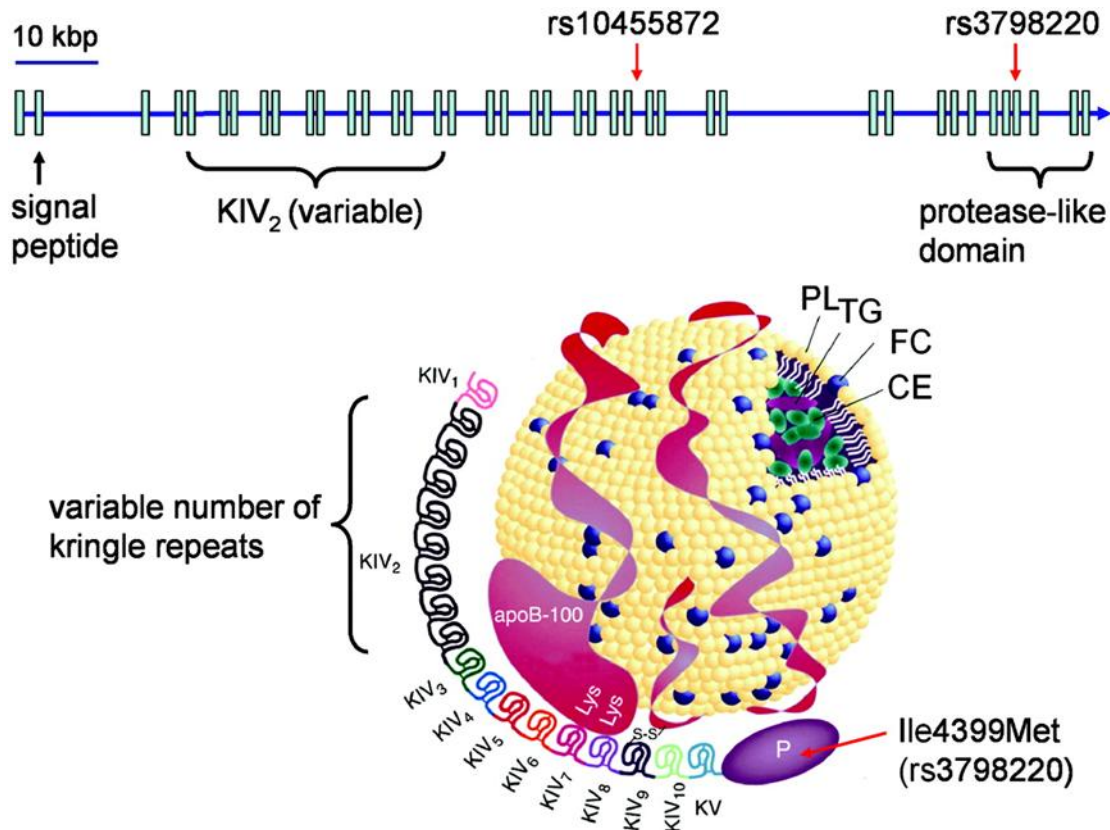
Με βάση τα δομικά χαρακτηριστικά της η Lp(a) προτάθηκε ότι έχει κάποια σχέση με την αθηροσκλήρωση. Η χοληστερόλη αποτελεί ένα από τα διαγνωστικά βοηθήματα για την αθηροσκλήρωση. Η Lp(a) είναι ένας άλλος παράγοντας κινδύνου, ανεξάρτητος από τη χοληστερόλη, ο οποίος κληρονομείται.

Το ενδιαφέρον για τις δράσεις της Lp(a) έχει αυξηθεί τα τελευταία έτη, καθώς έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ υψηλών επιπέδων της στο αίμα με στεφανιαία νόσο και εγκεφαλικών επεισοδίων. Πολλοί ερευνητές όμως χαρακτηρίζουν την Lp(a) με «γατούλα» σε σχέση με την LDL-Χοληστερόλη που είναι «τίγρης», ως προς την αθηροσκλήρωση.

Διάφορες προσεγγίσεις έχουν προταθεί για την αντιμετώπιση των υψηλών επιπέδων Lp(a) με κυριότερες τη χρήση φιμπρατών, νιασίνης και άσκησης χωρίς ωστόσο, να αποτελούν θεραπευτική επιλογή μέχρι σήμερα. Τα επίπεδα της Lp(a) στο πλάσμα δεν επηρεάζονται από την ηλικία, το φύλο, τη διατροφή και τη σωματική άσκηση.

Η Lp(a) σύμφωνα με μελέτες, τροποποιεί την ινωδόλυση και σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες (π.χ. κάπνισμα, αυξημένη LDL-χοληστερόλη, διαβήτης, μεταβολικό σύνδρομο, υπέρταση) προάγει την αθηρωμάτωση και την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Αρκετές μη σχετιζόμενες μελέτες κατέδειξαν ότι η Lp(a) είναι ένας ανεξάρτητος πρόωρος παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία καρδιακή νόσο. Ωστόσο, η αποδοχή περιορίζεται από το γεγονός ότι είναι δύσκολη η σύγκριση των αποτελεσμάτων Lp(a) μεταξύ των διαφόρων κλινικών μελετών και οι αναλύσεις που χρησιμοποιήθηκαν κατέδειξαν ισχυρές διακυμάνσεις και διάφορα επίπεδα τυποποίησης. Το κύριο πρόβλημα για την ακριβή μέτρηση των επιπέδων της Lp(a) είναι ο πολυμορφισμός μεγέθους της απολιποπρωτεΐνης (α) /Apo (a). Η ετερογένεια της Apo(a) οφείλεται σε σειρά επαναλήψεων (11-52) της μεταγραφόμενης και μεταφραζόμενης περιοχής του γονιδίου της, που κωδικοποιεί την αμινοξική αλληλουχία «Kringle»-IV.

Τα επίπεδα της Lp(a) ποικίλλουν δραματικά μεταξύ ατόμων και εθνικών ομάδων, καθώς το επίπεδο καθορίζεται κυρίως από το γονίδιο apo (a) στο χρωμόσωμα 6. Ο εξαιρετικά μεταβλητός αριθμός περιοχών Kringle 4 τύπου 2 έχει ως αποτέλεσμα το μέγεθος του γονιδίου apo (a) να κυμαίνεται από 187 kDa έως πάνω από 662 kDa.



Πολυμορφισμός μορίου Lp(a).

Έχουν καταγραφεί 34 αλληλόμορφα του γονιδίου apo (a), που ελέγχουν τα επίπεδα της Lp(a) στο πλάσμα. Η ετερογένεια του μεγέθους της Lp(a) και η ομοιότητα του μορίου της με το πλασμινογόνο επηρεάζουν την ανοσοδραστικότητα των μονοκλωνικών αντισωμάτων, που αναγνωρίζουν τις διάφορες ισομορφές της apo (a). Οι αναλυτικές μέθοδοι που χρησιμοποιούν αντισώματα που είναι ειδικά για αυτό το μεταβλητό τμήμα του μορίου της Lp(a) θα υποεκτιμήσουν την Lp(a) σε ασθενείς με apo (a) μικρότερη από αυτήν που χρησιμοποιείται στον βαθμονομητή και θα υπερεκτιμήσουν την Lp(a) σε δείγματα με μεγαλύτερα σωματίδια apo (a) από αυτά του βαθμονομητή. Έχει παρατηρηθεί σημαντική διασπορά των προσδιοριζόμενων τιμών μεταξύ των διαφόρων τεχνικών. Διαπιστώνονται απόκλιση της τάξης του -21% για τις ισομορφές S₁ και +68% για τις ισομορφές S₄. Λόγω της ετερογένειας μεγέθους, δεν έχει νόημα η μέτρηση της μάζας της Lp(a). Για αυτό προτείνεται οι τιμές να εκφράζονται σε νανογραμμομόρια ανά λίτρο (nmol/L) πρωτεΐνης Lp(a). Η καθιέρωση διεθνούς προτύπου συστήματος αναφοράς θα επιτρέψει την εναρμόνιση των προσδιορισμών της Lp(a) μεταξύ διαφορετικών

εργαστηρίων. Σε αυτά τα πλαίσια κινείται και η τυποποίηση της μεθόδου της νέας Lp(a) που έχει εισάγει το εργαστήριο Medisyn.

Μόνο με την τυποποίηση και χρήση μεθόδων που δεν επηρεάζεται από το μέγεθος της apo (a) θα καταλήξουμε σε σωστά αποτελέσματα. Αυτές οι μέθοδοι χρησιμοποιούν αντισώματα που αναγνωρίζουν ένα αντίγραφο της apo (a) ανά σωματίδιο. Η επίτευξη αυτού του στόχου μπορεί να γίνει με χρήση του αντιδραστηρίου διεθνούς αναφοράς των WHO/IFCC (SRM2B). Σαν μέθοδος αναφοράς για την Lp(a) θεωρούνται δύο μέθοδοι ELISA που κάνουν χρήση του αντιδραστηρίου WHO/IFCC (SRM2B) και βασίζονται σε μονοκλωνικά αντισώματα που είναι ειδικά για δύο μοναδικούς επιτόπους που υπάρχουν στην apo (a).

Το εργαστήριο Medisyn παρακολουθώντας τις επιστημονικές εξελίξεις προσαρμόστηκε με τα νέα δεδομένα εισάγοντας τη μέθοδο για τη μέτρηση της Lp(a) που καλύπτει τις παραπάνω προϋποθέσεις. Λόγω της αλλαγής της βαθμονόμησης μπορεί να παρατηρηθούν διαφορές στις τιμές Lp(a) ασθενών σε σχέση με παλαιότερα. Φαίνεται από τα πρώτα δεδομένα ότι οι τιμές Lp(a) που λαμβάνονται με την νέα μέθοδο είναι χαμηλότερες.

Η μέθοδος βασίζεται στην Ανοσοθολοσιμετρική ανάλυση ενισχυμένη με χρήση σωματιδίων. Η ανθρώπινη λιποπρωτεΐνη (α) συγκολλάται σε σωματίδια λάτεξ τα οποία είναι επικαλυμμένα με αντισώματα έναντι της Lp(a). Το ίζημα προσδιορίζεται θολοσιμετρικά. Η μέθοδος αυτή έχει τυποποιηθεί έναντι του υλικού αναφοράς IFCC SRM2B για nmol/L.

Τα αποτελέσματα προτείνεται να αποδίδονται σε nmol/L.

Ο συντελεστής μετατροπής είναι: $\text{nmol/L} \times 0,4167 = \text{mg/dL}$.

Βάσει της αξιολόγησης των δεδομένων Framingham, οι τιμές που ήταν υψηλότερες από 75 nmol/L θεωρούνται ως τιμή cut off για την παρουσία αυξημένου κινδύνου.

Όταν οι συγκεντρώσεις Lp(a) υπερβαίνουν τα 75 nmol/L (>30 mg/dL), ο κίνδυνος στεφανιαίας νόσου σχεδόν διπλασιάζεται. Σε συνδυασμό με τις αυξημένες συγκεντρώσεις LDL χοληστερόλης, ο κίνδυνος γίνεται σχεδόν εξαπλάσιος. Τα αυξημένα επίπεδα λιποπρωτεΐνης (α) θεωρούνται η πιο ευαίσθητη παράμετρος για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, ανεξάρτητα από τις άλλες λιποπρωτεΐνες του πλάσματος.

Η Lp(a) θα πρέπει να προσδιορίζεται μαζί με την ολική χοληστερόλη, την HDL-χοληστερόλη και την LDL-χοληστερόλη, καθώς και τα τριγλυκερίδια κατά την αξιολόγηση του ολικού κινδύνου αρτηριοσκλήρυνσης. Στην πορεία μιας τέτοιας εκτίμησης, πρέπει να ληφθούν υπόψη οι μέθοδοι προσδιορισμού των διαφόρων δεικτών επικινδυνότητας, ώστε να υπάρχει δυνατότητα σύγκρισης των αποτελεσμάτων.

Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης (EAS – European Atherosclerosis Society) συνιστά τον προληπτικό έλεγχο για αυξημένη Lp(a) σε όσους ασθενείς διατρέχουν ενδιάμεσο ή υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο/στεφανιαία νόσο και ορίζει ένα επιθυμητό επίπεδο $Lp(a) \leq 50 \text{ mg/dL}$. Ωστόσο, το NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute) συνιστά να μην χρησιμοποιούνται δεδομένα για την ολική μάζα της Lp(a) και, αντ' αυτού, να χρησιμοποιούνται μονάδες nmol/L, όπου λαμβάνεται υπ' όψιν ο αριθμός των σωματιδίων. Επιπλέον, συνιστούν τη χρήση αναλύσεων που είναι ανεξάρτητες από το μέγεθος της apo(a) και τυποποιούνται σύμφωνα με το υλικό αναφοράς SRM2B της IFCC.

Ντίνας Χρήστος

Βιοχημικός – Κλινικός Χημικός