

Alpo Vuorio, Matti Jauhiainen ja Petri T. Kovanen

Lipoproteiini (a):n suurentunut pitoisuus on ateroskleroottisen valtimotaudin riskitekijä, jonka tehokas hoito mahdollistuu uusilla täsmälääkkeillä

Lipoproteiini (a) [Lp(a)] on LDL:n kaltainen kolesterolia kuljettava aterotromboottinen seerumin lipoproteiini ja ateroskleroottisen valtimotaudin itsenäinen riskitekijä. Ihmisten Lp(a)-pitoisuudet vaihtelevat suuresti ja määräytyvät pääosin perinnöllisesti. Suurentunut Lp(a)-pitoisuus liittyy sepelvaltimotautiin, sydän- ja aivoinfarktiin, perifeeriseen valtimotautiin ja aorttaläpän ahtaumaan. Seerumin Lp(a)-pitoisuuden mittaamista suositellaan erityisesti familiaalisen hyperkolesterolemian (FH) yhteydessä sekä silloin, kun potilaan suvussa on varhaisia valtimotautitapauksia tai potilaan valtimotautien kokonaisriski on suuri tai erittäin suuri. Statiinilääkitys ei pienennä Lp(a)-pitoisuutta. Sen sijaan LDL-kolesterolipitoisuutta voimakkaasti pienentävät PCSK9:n estäjät pienentävät Lp(a)-pitoisuutta noin 30 % ja näyttävät pienentävän valtimotauririskiä myös tätä kautta. Lähivuosina markkinoille on tulossa seerumin Lp(a)-pitoisuutta erittäin tehokkaasti pienentäviä RNA:han kohdentuvia täsmälääkkeitä.

Tavanomaisten ateroskleroottisen valtimotaudin riskitekijöiden joukkoon on tuoreen tutkimustiedon kannustamana palannut suurentunut seerumin lipoproteiini (a) [Lp(a)] -pitoisuus vuosien tauon jälkeen (1). Suurentunut Lp(a)-pitoisuus liittyy sepelvaltimotautiin ja sen lisäksi iskeemisiin aivoinfarkteihin, perifeeriseen valtimotautiin sekä aorttaläpän ahtaumiin (2–6).

Seerumin Lp(a)-pitoisuuden mittaamista suositellaan silloin, kun potilaan suvussa on varhaisia valtimotautitapauksia (miehillä alle 50- ja naisilla alle 60-vuotiaana), kun potilaan valtimotautien kokonaisriski on vähintään suuri tai kun potilas sairastaa familiaalista hyperkolesterolemiaa (FH) (TAULUKKO 1) (7,8). Tällöin seerumin Lp(a)-pitoisuuden määrittäminen auttaa potilaan valtimotauririskin kokonaisarvioinnissa. Seerumin Lp(a)-pitoisuudet vaihtelevat väestössä erittäin paljon ja määräytyvät pääosin perinnöllisesti (KUVA 1) (1,9).

TAULUKKO 1. Tärkeimmät seerumin Lp(a)-pitoisuuden mittaamisaiheet (7,8).

Familiaalinen hyperkolesterolemia

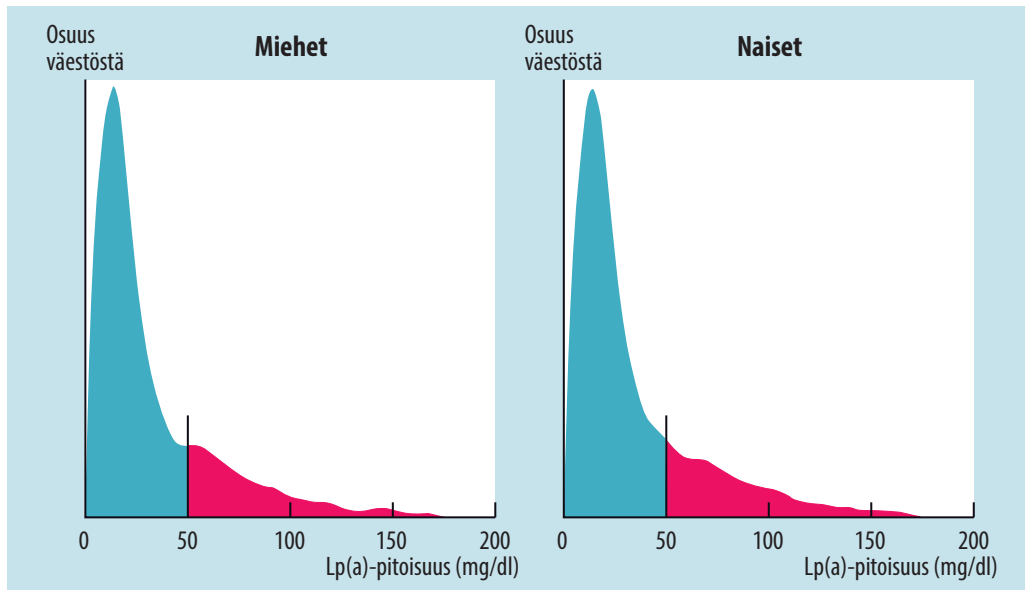
Varhainen valtimotauti (miehillä alle 55 vuoden ja naisilla alle 60 vuoden iässä)

Statiinihoidosta huolimatta valtimotautitapahtumia (statiiniresistenssi)

Potilaan valtimotautien kokonaisriski on vähintään suuri

Erittäin suuren Lp(a)-pitoisuuden omaavien potilaiden

Maailmanlaajuisissa väestötutkimuksissa on todettu Lp(a)-pitoisuuksien merkittävää vaihtelua eri etnisten väestöryhmien välillä. Niinpä suuria Lp(a)-pitoisuuksia ja niihin liittyvää suurentunutta riskiä sairastua sydäninfarktiin esiintyy erityisesti eteläaasialaisissa ja latinalais-amerikkalaisissa väestöissä (10). Suomessa on aiemmin raportoitu useita tutkimuksia Lp(a)-pitoisuuksista. Niissä on osoitettu suomalaisten olevan erityinen geneettinen isolaatti, jossa seerumin Lp(a)-pitoisuudet ovat selvästi



KUVA 1. Yksilöiden seerumin lipoproteiini (a) [Lp(a)] -pitoisuudet vaihtelevat suuresti. Mittaustuloksia Copenhagen General Population -tutkimuksesta. Huomaa sukupuolesta riippumaton voimakkaasti vinoutunut jakauma, jossa pitoisuuksista 80 % on pienempiä kuin 50 mg/dl (sininen) ja 20 % suurempia kuin 50 mg/dl (punainen). Lp(a)-pitoisuuden tulisi olla alle 50 mg/dl (9).

pienemmät kuin Keski-Euroopan väestöissä. Äskettäin tämä tulos vahvistui kiintoisassa tutkimuksessa, jossa verrattiin väestötosta Suomesta (LASERI-tutkimus: Helsinki, Kuopio, Oulu, Tampere ja Turku) kolmeen keskieurooppalaiseen väestöön (11). Tutkimuksen mukaan meillä on jopa 50 % pienemmät seerumin Lp(a)-pitoisuudet keskieurooppalaisiin verrattuna. Lp(a)-pitoisuutta säätelevät periytyvät tekijät selittävät kyseisen eron suurelta osin. Myös aiemmassa tutkimuksessa, jossa vertailtiin eri puolilta Eurooppaa olevien opiskelijoiden seerumin Lp(a)-pitoisuutta, saatiin samansuuntainen tulos (12). Toisaalta pohjoiseurooppalaisilla miehillä havaittiin enemmän suurentuneita Lp(a)-pitoisuuksia kuin muilla eurooppalaisilla.

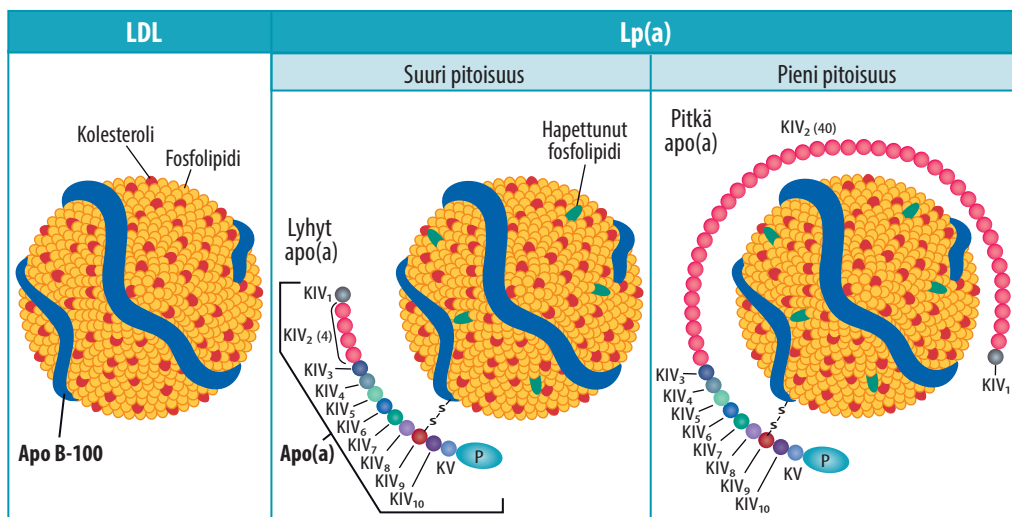
Suurentunut Lp(a)-pitoisuus lisää ateroskleroottisen valtimotaudin riskiä, vaikka potilaan suurentunut LDL-kolesterolipitoisuus olisi hoidettu tavoitteen mukaiseksi tehokkaalla kolesterolilääkityksellä nykykäytännön mukaisesti. Hoidon kannalta on tärkeää muistaa, että statiinilääkitys ei pienennä seerumin Lp(a)-pitoisuutta vaan saattaa jopa suurentaa

sitä (13). Koska statiinihoidettujen potilaiden hoitotulosta seurataan usein mittaamalla pelkästään LDL-kolesterolipitoisuus, on tärkeää huomioida, että suoran LDL-kolesterolipitoisuuden mittaustuloksessa on mukana myös Lp(a)-pitoisuus (14). Niinpä LDL-kolesterolin näennäinen ”statiiniresistenssi” saattaaakin johtua siitä, että potilaan Lp(a)-pitoisuus on erittäin suuri.

Miten Lp(a)-hiukkaset eroavat LDL-hiukkasista?

Lp(a) on LDL-kolesterolia kuljettavan lipoproteiiniperheen jäsen. Päinvastoin kuin LDL:n apolipoproteiini B-100 (apo B-100), joka on osittain uponnut LDL-hiukkasen pinnan rasvakalvoon, apoproteiini (a) [apo(a)] on vesiliukoinen proteiini eikä osallistu rasvojen kuljuttamiseen. Apo(a) on kiinnittynyt kovalenttisella disulfididisidoksella apo B-100:aan (**KUVA 2**).

Apo(a) on evoluution myötä kehittynyt plasminogeeni-proteiinia koodaavasta geenistä useiden duplikaatioiden ja muiden muokkauksien kautta polymorfiseksi ja glykosyloi-



KUVA 2. Lipoproteiini (a) [Lp(a)] -hiukkasten rakenne verrattuna LDL-hiukkaseen (LDL) rakenteeseen. LDL on pallo, jonka ydin on täyttynyt kolesteroliestereistä. Ydintä ympäröi fosfolipideistä ja kolesterolista koostuva lipidikalvo, jossa on yksi proteiinimolekyylä, apolipoproteiini B-100 (apo B-100). Lp(a)-hiukkanen koostuu puolestaan LDL-hiukkasesta, jonka apo B-100 -proteiiniin on kiinnittynyt disulfididoksella (-S-S-) apoproteiini (a) [apo(a)]. Apo(a):n pituus määräytyy periytyvästi. Se vaihtelee suuresti yksilöllittäin rinki KIV₂ -kopioiden lukumäärän mukaan (vaihtelualue kahdesta yli neljäänkymmeneen). Mitä lyhyempi apo(a) on, sitä voimakkaampaa on sen muodostuminen ja erittyminen maksasta sekä sitä suurempi on Lp(a)-pitoisuus verenkierrossa. Kuvan kahdesta Lp(a)-hiukkasesta vasemmanpuoleisen apo(a) on lyhyt (neljä KIV₂-rinkiä) ja plasman hiukkaspitoisuus suuri. Oikeanpuoleisen hiukkaseen apo(a) on sen sijaan pitkä (neljäkymmentä KIV₂-rinkiä) ja plasman hiukkaspitoisuus vastaavasti pieni.

tuneeksi proteiiniksi, jolta kuitenkin puuttuu plasminogeeniaktiivisuus (14). Apo(a)-geenin ilmentyminen ja sitä seuraava apo(a)-proteiinin synteesi sekä sen kypsymisen kannalta tärkeät N- ja O-glykosylaatioreaktiot tapahtuvat maksan solulimakalvostossa. Apo(a):n sitoutuminen LDL-hiukkasiin saattaa tapahtua kolmessa eri paikassa: maksasolussa, maksasolun pinnalla tai verenkierrossa, mutta täsmällinen tieto sitoutumistapahtumasta puuttuu edelleen. Proteiimirakenteensa geneettisen vaihtelun seurauksena Lp(a) voi esiintyä verenkierrossa yli 30 polymorfisena muotona, ja niinpä sen molekyylipaino vaihtelee suuresti eli 150:n ja 900:n kilodaltonin välillä (15).

Lp(a)-hiukkaset poistuvat verenkierrosta pääasiassa maksaan, mutta jossain määrin myös munuaisiin (16). Maksan pinnalla on useita eri reseptoreita, jotka voivat osallistua Lp(a)-hiukkasten poistoon verenkierrosta. Erityisesti on tutkittu maksan LDL-reseptoreiden osuutta tässä tapahtumassa, sillä näiden reseptoreiden määrää lisäävät PCSK9:n estäjät pienentävät

Lp(a)-pitoisuutta noin 30 %. Myös statiinit lisäävät maksasolujen LDL-reseptoreiden määrää mutta eivät silti pienennä Lp(a)-pitoisuutta. Nimenomaan LDL-reseptoreiden osuudesta Lp(a)-hiukkasten aineenvaihduntaan tutkijat ovat ymmällään (16).

Lp(a)-pitoisuuden mittaamisongelmat

Markkinoilla on lukuisia immunokemiallisia menetelmiä Lp(a)-pitoisuuden mittaamista varten. Suurin ongelma liittyy menetelmien erilaiseen standardointiin, mikä aiheuttaa merkittävää menetelmäkohtaista vaihtelua erityisesti kliinisesti merkittävän Lp(a)-pitoisuusalueen osalta.

Kansainvälistä kultastandardia Lp(a)-pitoisuusmittauksiin ei ole, ja useat laboratoriot käyttävät standardointiin International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) PRM-2-standardia (17). Tämän standardin käytöstä huolimatta eri mää-

Ydinasiat

- ▶ Seerumin Lp(a)-pitoisuus on itsenäinen ateroskleroottisen valtimotaudin riskitekijä.
- ▶ Lp(a) on LDL-kolesterolia kuljettavan apo B-100 -lipoproteiiniperheen aterotromboottinen jäsen ja Lp(a)-pitoisuudet vaihtelevat väestössä suuresti.
- ▶ Seerumin Lp(a)-pitoisuuden mittaamista suositellaan, kun potilaan suvussa on varhaisia valtimotautitapauksia tai kun potilas sairastaa perinnöllistä hyperkolesterolemiaa.
- ▶ Spesifisten ja standardoitujen Lp(a)-pitoisuuden määrittämismenetelmien kehittäminen on tärkeää tulostasojen laboratoriotason vertailtavuuden kannalta.
- ▶ Lähivuosina markkinoille on tulossa seerumin Lp(a)-pitoisuutta erittäin tehokkaasti pienentäviä RNA-pohjaisia täsmälääkkeitä.

ritysmenetelmillä saadut tulokset poikkeavat huomattavasti toisistaan. Uutta on toki tulos, sillä kehitteillä on referenssimenetelmän testaus, jossa mitataan nimenomaan apo(a):n molaarista pitoisuutta (18). Tämän referenssimenetelmän avulla pyritään yhtenäistämään immunokemialliset menetelmät.

Suomessa käytössä olevat Lp(a)-analyysit perustuvat yleensä immunoturbidometriaan ja immunonefelometriaan, ja tulostusyksikkö on joko mg/dl tai mg/l. Kansainvälisessä kirjallisuudessa pitoisuudet ilmoitetaan usein myös SI-yksikkönä, nmol/l. Jatkossa on kuitenkin selkeä pyrkimys siirtyä molaarisen yksikön käyttöön, minkä toivotaan vielä tarkentavan suuresta Lp(a)-pitoisuudesta aiheutuvan valtimotautiriskin arviointia (8,19).

Nykyisin käytettävien kaupallisten Lp(a)-menetelmien määrittäytuloksiin vaikuttaa eniten apo(a):n rakenteen vaihtelu. Sitä on pyritty vähentämään suuntaamalla menetelmässä käytettyjen spesifisten vasta-aineiden reagoivuus apo(a):n vaihteluttomalle proteiinialueelle, esi-

merkiksi rinkiin 5 (KV) tai C-terminaaliseen proteaasi (P) -osaan (KUVA 2) (20,21). Suomessa nykyään käytettävät Lp(a)-määritykset ovat kliinisessä työssä käyttökelpoisia. On kuitenkin huomattava, että käytössä on kaksi yksikköä, mg/dl ja mg/l, joista jälkimmäinen antaa kymmenkertaisen pitoisuusarvon edelliseen verrattuna.

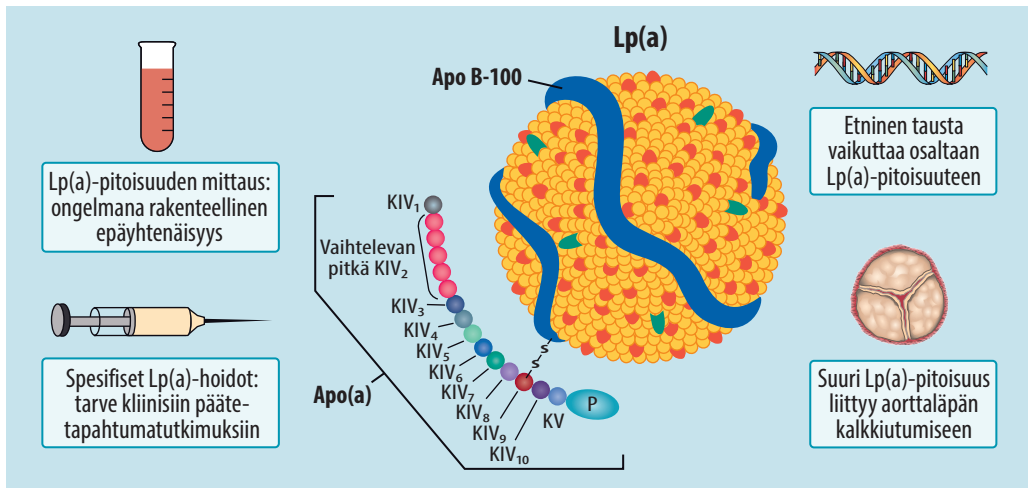
Lp(a) ateroskleroosin synnyssä

Koska seerumin Lp(a)-pitoisuudet määräytyvät pääosin geneettisesti, valtimot altistuvat tietyille pitoisuudelle jo syntymästä saakka. Niinpä Lp(a)-hiukkaset voivat vaikuttaa aterogeneesiin sen kaikissa eri vaiheissa. Suomalaistutkimuksen mukaan suuri Lp(a)-pitoisuus ei tosin liity ateroskleroosin käynnistymis- tai alkuvaiheisiin ainakaan silloin, kun alkuvaihetta mitataan kaikukuvauksella kaulavaltimon seinämän paksuntumisen tai olkavarsivaltimon endoteelin toiminnan huonontumisen perusteella (22).

Kokeelliset soluviljelyolosuhteissa ja koe-eläimillä tehdyt tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että Lp(a)-hiukkasilla on ainakin kolme ateroskleroosin kehittymistä edistävää vaikutusta: niiden sisältämä kolesteroli kertyy plakkeihin, niiden pinnalla olevat hapettuneet fosfolipidimolekyylit kiihdyttävät plakin tulehdusreaktiota ja niiden apo(a)-proteiiniosa estää fibrinolyysiä ja on sen vuoksi protromboottinen (23).

Ateroskleroosin alkuvaiheessa hiukkasten kolesterolia voi kertyä valtimon seinämän sisäkerroksen makrofageihin, jolloin ne muuntuvat ateroskleroosille tyypilliseksi vaahtosoluiksi ja valtimon seinämään muodostuu rasvajuoste (23). Lp(a) voi aiheuttaa myös vaahtosolujen kuoleman, jolloin niiden jäänteet ja niissä olevat kolesteroliesteripisarot osallistuvat plakin rasvaytimen syntyyn, jolloin rasvajuosteesta kehittyy ateroskleroottinen plakki. Lp(a)-hiukkasten pinnalla sijaitsevat hapettuneet fosfolipidit potentioivat plakin tulehdusreaktiota ja voivat siten myötävaikuttaa plakin haurastumiseen ja sen seurauksena tapahtuvaan plakin pinnalliseen eroosioon tai syvempään repeämiseen.

Lp(a)-hiukkasen pinnan apo(a) puolestaan estää plasminogeenin toimintaa, minkä seu-



KUVA 3. Aterotromboottiseen Lp(a):han liittyvät tutkimukselliset ja hoidolliset haasteet.

rauksena eroosion tai repeämän laukaiseman valtimotrombin spontaani fibrinolyttinen hajoaminen heikkenee. Tämä puolestaan suosii valtimotrombin kasvamista niin suureksi, että se voi lopulta tukkia sepelvaltimon ontelon tai aiheuttaa suuren kaulavaltimotrombin tai sen osan embolisoinnin aivovaltimoon. Lp(a)-pitoisuutta pienentävien lääkehoitojen tulisikin kohdistua myös sekundaaripreventioon, jolloin aterotromboottisen tapahtuman uusiutumisen ehkäisemisen tulisi olla keskeinen tavoite (24).

Ateroskleroosin edessä osa plakeista kalkkiutuu, jolloin ne kovettuvat ja niiden repeämisherkkyys saattaa jopa vähetä. Erittäin mielenkiintoinen tuore havainto on, että Lp(a)-hiukkasten hapettuneet fosfolipidit voivat käynnistää ja kiihdyttää sekä ateroskleroottisten plakkien että aorttaläpän kalkkiutumista (25).

Suurentunut seerumin Lp(a)-pitoisuus ja ateroskleroosi

Jo 1960-luvulla havaittiin, että suurentuneita Lp(a)-pitoisuuksia esiintyi nimenomaan sepelvaltimotautipotilailla, ja tulosten perusteella Lp(a)-pitoisuuden riskirajaksi asetettiin 30 mg/dl (26). Sittemmin tehdyistä tutkimuksista saatiin kuitenkin ristiriitaisia tuloksia, ja mielenkiinto Lp(a):n merkityksestä sepelvaltimotaudin riskitekijänä hävisi. Tulosten hajanaisuus johtui mitä ilmeisimmin Lp(a)-

pitoisuuden immunokemiallisten määrittämismenetelmien standardointiin liittyvistä ongelmista ja erityisesti siitä, että joillakin menetelmillä saatiin suurista pitoisuuksista liian pieniä ja pienistä pitoisuuksista liian suuria arvoja, kuten edellä on pohdittu.

Kymmenen vuotta sitten Lp(a)-tutkimuksessa tapahtui käänne, kun suuri, 36:n etenevän tutkimuksen jälkianalyysi osoitti suuren Lp(a)-pitoisuuden olevan sepelvaltimotautia, sydäninfarktia ja iskeemistä aivoinfarktia sekä niihin liittyvää kuolleisuutta ennustava itsenäinen riskitekijä (3). Yllättäen seerumin Lp(a)-pitoisuuden riskirajaksi tuli jälleen 30 mg/dl. Lisäksi kahdessa tutkimuksessa määritettiin sekä Lp(a)-pitoisuudet sekä pitoisuuksia säätelevien geenien ilmentyminen, mikä varmisti kausaalisuuden ja sen, että geneettisesti määrätynyt Lp(a):n suuri pitoisuus oli syntymästä saakka vaikuttanut primaarinen riskitekijä (2,27). Laajassa mendelistiseen satunnaistamiseen perustuneessa analyysissä arvioitiin, että kun Lp(a)-pitoisuutta pienennetään 100 mg/dl, vähentyy sepelvaltimotautiriski saman verran kuin pienentämällä LDL-kolesterolipitoisuutta 1 mmol/l (28).

Sittemmin suuri määrä pienempiä kliinisiä tutkimuksia on tukenut saatuja tuloksia. Lisäksi tutkimukset ovat laajentaneet tautikirjoa, jossa suurella Lp(a)-pitoisuudella saattaa olla patogeenistä merkitystä (25). Tähän tautikirjoon

kuuluvat tyypin 2 diabetes, aorttaläpän ahtau-
mat ja sydämen vajaatoiminta. Suuren Lp(a)-
pitoisuuden liittyminen aorttaläpän ahtau-
miin on merkittävä havainto, sillä se oli laatu-
aan ensimmäinen tämän taudin riskiä lisäävä perin-
nöllinen tekijä (29). Suuren Lp(a)-pitoisuuden
yhteys sydämen vajaatoimintaan puolestaan
osoittautui seuraukseksi suureen Lp(a)-pitoi-
suuteen liittyneistä sydäninfarkteista ja aortta-
läpän kalkkiutuneista ahtau-
mista, mikä viittasi
myös vahvasti siihen, että Lp(a)-hiukkasilla ei
ole suoraa estovaikutusta itse sydänlihaksen
toimintaan.

Suurentunut seerumin Lp(a)-pitoisuus ja FH

FH:n esiintyvyydeksi on pohjoismaisissa tut-
kimuksissa arvioitu 1/200–1/450 (30,31).
Tämän geneettisen taudin aiheuttaa pääasiassa
LDL-reseptorin mutaatio, jonka seurauksena
maksan LDL-reseptorit kykenevät poistamaan
LDL-hiukkasia verenkierrosta vain puolella
teholla (32). Niinpä potilailla on syntymästä
saakka noin kaksinkertaisesti suurentunut see-
rumin LDL-kolesterolipitoisuus, jonka seu-
rauksena sepelvaltimotaudin ja sydäninfarktin
riski on voimakkaasti suurentunut.

Hoitamattomista noin 50-vuotiaista FH:ta
sairastavista miehistä noin puolella oli 1990-lu-
vulla tehdyssä suomalaistutkimuksessa sepel-
valtimotauti ja joka neljännellä oli ollut sy-
däninfarkti (30). Vastaavasti noin 60-vuotiaista
hoitamattomista FH:ta sairastavista naisista
puolella oli sepelvaltimotauti ja joka kymme-
nennellä oli ollut sydäninfarkti. Ongelmana on
edelleenkin se, että FH on alidiagnosoitu ja sen
oleellinen sukupolviseulonta olematonta. Tauti-
in liittyvän vaikean hyperkolesterolemian hoi-
to on näin ollen riittämätöntä (33,34).

Suurella osalla eli noin 30–50 %:lla FH-poti-
laista on myös suurentunut seerumin Lp(a)-pi-
toisuus (35). Tutkimuksissa onkin todettu, että
suurempia pitoisuuksia kuin 50 mg/dl on noin
joka kolmannella FH-potilaalla. Suurempia pi-
toisuuksia kuin 100 mg/dl taas on hieman yli
6 %:lla FH-potilaista, kun FH:ta sairastamat-
tomien hyperkolesterolemiapotilaiden vastaava
luku oli alle 3 % (36,37).

Koska kaikki FH-potilaat ovat suuren riskin
potilaita, lievätkin Lp(a)-pitoisuuden suure-
nemiset lisäävät sydän- ja verisuonitautiriskiä,
mukaan lukien aorttaläpän ahtau-
mien riskiä, enemmän kuin muussa väestössä (16,38).
Tämä on ymmärrettävää, koska sekä LDL- että
Lp(a)-hiukkaset kuljettavat kolesterolia valti-
moiden seinämiin, ja lisäksi Lp(a)-hiukkaset li-
säävät jo kehittyneen ateroskleroottisen plakin
tulehdusta ja tromboositaipumusta. Suuren-
tuneen Lp(a)-pitoisuuden kliininen merkitys
FH:ta sairastavien miesten ja naisten osalta on
osoitettu SAFEHEART-tutkimuksessa, jossa
suuremmat pitoisuudet kuin 50 mg/dl lisäsivät
merkittävästi sydän- ja verisuonitautien ilmaan-
tumista miehillä jo 30. ikävuodesta ja naisilla
40. ikävuodesta alkaen (39).

Lääkehoito

PCSK9:n estäjiä voidaan käyttää seerumin
LDL-kolesterolipitoisuuden pienentämiseen
erityisen suuren riskin potilaiden sekundaari-
preventiossa ja niiden FH-potilaiden hoidossa,
joille suuriannoksinen statiini ei sovi tai joille
jää merkittävä jäännösriski eli tavoiteltu seeru-
min LDL-kolesterolipitoisuus jää saavuttamatta
statiinin ja etsetimibin yhdistelmälläkin. Mah-
dollisesti merkittävä lisäetä voitaisiin saavuttaa
käyttämällä PCSK9:n estäjää, sillä sen on to-
dettu voimakkaan (noin 60 %) LDL-kolesteroli-
pitoisuutta vähentävän vaikutuksensa lisäksi
pienentävän myös seerumin Lp(a)-pitoisuutta
noin 30 % (TAULUKKO 2) (40–43).

Toistaiseksi PCSK9:n estäjien sekundaari-
preventiotutkimuksissa Lp(a)-pitoisuuden
pienenemisellä ei kuitenkaan ole havaittu ole-
van itsenäistä ateroskleroottisten valtimotauti-
tapahtumien uusiutumista estävää vaikutusta
(44,45). Tämä johtunee siitä, että tutkimuksia
ei olla kohdennettu potilaisiin, joilla on erit-
tään suuri Lp(a)-pitoisuus. Niinpä melko vaa-
timaton Lp(a)-pitoisuuden pieneminen on
jäänyt erittäin voimakkaan LDL-kolesterolipi-
toisuuden pienemisen varjoon. Sekundaari-
preventiopotilaat, joiden seerumin Lp(a)-pitoi-
suus on erittäin suuri, ovat kuitenkin hyötäneet
PCSK9:n estohoidosta merkittävästi enemmän
kuin potilaat, joiden seerumin Lp(a)-pitoisuus

TAULUKKO 2. Seerumin lipoproteiini (a) [Lp(a)] -pitoisuutta vähentäviä uusia lääkkeitä (40–43).

Lääke	Lp(a)-pitoisuuden pienentyminen (%)	Lp(a)-spesifinen	Viite
Evolokumabi ¹	30	Ei	(40)
Alirokumabi ¹	30	Ei	(40)
AKCEA-APO(a)-LRx ²	90	Kyllä	(41,42)
AMG 890 ³	85–90	Kyllä	(43)

¹PCSK9:n monoklonaalinen vasta-aine

²Antisense-oligonukleotidiperusteinen RNA:han kohdentuva lääke

³RNA:n interferenssiin perustuva lääke

ei ole merkittävästi suurentunut (44).

Seerumin Lp(a)-pitoisuuden pienentämiseen on potilastutkimusvaiheessa antisense-oligonukleotidi (ASO) -perusteisia RNA:han kohdentuvia lääkkeitä, jotka estävät apo(a):n muodostumista maksasoluissa. Tutkimukset ovat osoittaneet, että ASO-hoito pienentää seerumin Lp(a)-pitoisuutta noin 90 % (46). Näiden tutkimusten jatkona on tulossa pitempiaikaisia hoitotutkimuksia, joissa selvitetään, johtaako seerumin Lp(a)-pitoisuuden pienentäminen ateroskleroottisten valtimotautitapahtumien vähentymiseen (47,48). Jos FH:ta sairastavan tai muun potilaan statiinihoidon tai statiini-etsetimibiyhdistelmähoidon lisäksi harkitaan PCSK9:n estäjää, saattaisi Lp(a)-pitoisuuden mittaaminen auttaa päätöksenteossa, sillä voimakkaasti suurentunut pitoisuus (yli 80 mg/dl) voisi osaltaan puoltaa estäjähoidon aloittamista.

Lopuksi

Tuore tutkimustieto antaa vakuuttavaa näyttöä siitä, että suurentunut Lp(a)-pitoisuus on paitasi sepelvaltimotaudin myös iskeemisen aivoinfarktin ja aorttaläpän ahtaumien riskitekijä. Suurentunut Lp(a)-pitoisuus liittyy valtimoah- tauman ja valtimotromboosin riskin lisääntymiseen kaikissa keskeisissä valtimopuuston osissa.

Vasta pitempiaikaiset hoitotutkimukset osoittanevat mahdollisen hyödyn seerumin Lp(a)-pitoisuuden merkittävästä pienentämisestä. Tämä mahdollistuu seerumin Lp(a)-pitoisuutta jopa 90 % pienentävillä RNA-pohjaisilla täsmälääkkeillä.

Seerumin Lp(a)-pitoisuuden mittaamiseen liittyy haasteita. Nykyisin Suomessa käytössä olevat Lp(a)-pitoisuuden mittaamenetelmät ovat kuitenkin riittävän luotettavia, jotta niiden ilmoittamaa tulosta voidaan käyttää osana ateroskleroottisen valtimotaudin kokonaisriskin arviota.

Seerumin Lp(a)-pitoisuuden mittaamista suositellaan, kun potilaan suvussa on varhaisia valtimotautitapauksia ja kun potilaan valtimotaudin kokonaisriski on vähintään suuri. Myös kaikilta FH-potilailta tulee määrittää seerumin Lp(a)-pitoisuus. Jatkossa saamme tietää, tuleeko näitä potilaita hoitaa valtimotautien ehkäisemiseksi samoin periaattein kuin nykyään hoidamme hyperkolesterolemiaapotilaita. ■

ALPO VUORIO, LT, dosentti, työterveysuillon erikoislääkäri

Mehiläinen Airport, Vantaa

Oikeuslääketieteen laitos, Helsingin yliopisto

Twitter: <https://twitter.com/vuorioalpo>

MATTI JAUHIAINEN, FT, dosentti, vanhempi tutkija

Lääketieteellinen tutkimuslaitos Minerva,

Biomedicum Helsinki

PETRI T. KOVANEN, LKT, professori, sisätautien

erikoislääkäri

Wihurin tutkimuslaitos, Biomedicum Helsinki

SIDONNAISUUDET

Alpo Vuorio: Luottamustoimet (Suomen Liikennelääketieteen yhdistys, puheenjohtaja; Liikenneturva, hallituksen varajäsen), muut sidonnaisuudet (oma yritys Skyleron Oy; osakkeet: Terveystalo, Silmäsema, Pihlajanlinna, Duodecimin Käypä hoito -ryhmän jäsenenä mm. Dyslipidemia-suositus)

Matti Jauhiainen: Luottamustoimet (SSAR Board member, SATY r.y aikaisempi pj, ELC Board member)

Petri T. Kovanen: Luento-/asiiantuntijapalkkio (Amgen, Medafcon, Novartis, Ravintoraisio Oy, Sanofi)

VASTUUTOIMITTAJA

Niina Matikainen

KIRJALLISUUTTA

1. Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a). *J Am Coll Cardiol* 2017;69:692–711.
2. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, ym. PRO-CARDIS Consortium. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein levels and coronary disease. *N Engl J Med* 2009;361:2518–28.
3. Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, Kaptoge S, ym. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009;302:412–23.
4. CARDIoGRAMplus4C Consortium, Deloukas P, Kanoni S, ym. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet* 2013;45:25–33.
5. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1146–56.
6. Thanassoulis G. Lipoprotein (a) in calcific aortic valve disease: from genomics to novel drug target for aortic stenosis. *J Lipid Res* 2016;57:917–24.
7. Mach F, Baigent C, Catapano AL, ym. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111–88.
8. Cegla J, Neely RDG, France M, ym. HEART UK consensus statement on Lipoprotein(a): a call to action. *Atherosclerosis* 2019;291:62–70.
9. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, ym. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844–53.
10. Paré G, Çaku A, McQueen M, ym. Lipoprotein(a) levels and the risk of myocardial infarction among 7 ethnic groups. *Circulation* 2019;139:1472–82.
11. Erhart G, Lamina C, Lehtimäki T, ym. Genetic factors explain a major fraction of the 50% lower lipoprotein(a) concentrations in Finns. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018;38:1230–41.
12. Klausen IC, Beisiegel U, Menzel H, ym. Apo(a) phenotypes and Lp(a) concentrations in offspring of men with and without myocardial infarction: the EARS study. *Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol* 1995;15:1001–8.
13. Tsimikas S, Gordts PLSM, Nora C, ym. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *Eur Heart J*, julkaistu verkossa 20.5.2019. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz310.
14. Tsimikas S, Fazio S, Viny NJ, ym. Relationship of lipoprotein (a) molar concentrations and mass according to lipoprotein (a) thresholds and apolipoprotein(a) isoform size. *J Clin Lipidol* 2018;12:1313–23.
15. Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, ym. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *J Lipid Res* 2016;57:1339–59.
16. Vuorio A, Watts GF, Schneider WJ, ym. Familial hypercholesterolemia and elevated lipoprotein(a): double heritable risk and new therapeutic opportunities. *J Intern Med* 2020;287:2–18.
17. Dati F, Tate JR, Marcovina SM, ym. First WHO/IFCC international reference reagent for lipoprotein(a) for immunoassay. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:670–6.
18. Apolipoproteins by mass spectrometry (WG-APO MS). International Federation of Chemistry and Laboratory Medicine 2019. www.ifcc.org/ifcc-scientific-division/sd-working-groups/wg-apo-ms/.
19. Tsimikas S, Fazio S, Viny NJ, ym. Relationship of lipoprotein(a) molar concentrations and mass according to lipoprotein(a) thresholds and apolipoprotein(a) isoform size. *J Clin Lipidol* 2018;12:1313–23.
20. Marcovina SM, Albers JJ. Lipoprotein (a) measurements for clinical application. *J Lipid Res* 2016;57:526–37.
21. Kronenberg F, Tsimikas S. The challenges of measuring Lp(a): a fight against Hydra? *Atherosclerosis* 2019;289:181–3.
22. Kivimäki M, Magnussen CG, Juonala M, ym. Conventional and Mendelian randomization analyses suggest no association between lipoprotein(a) and early atherosclerosis: the Young Finns Study. *Int J Epidemiol* 2011;40:470–8.
23. Boffa MB, Koschinsky ML. The journey towards understanding lipoprotein(a) and cardiovascular disease risk: are we there yet? *Curr Opin Lipidol* 2018;29:259–67.
24. Boffa MB, Stranges S, Klar N, ym. Lipoprotein(a) and secondary prevention of atherothrombotic events: a critical appraisal. *J Clin Lipidol* 2018;12:1358–66.
25. Boffa MB, Koschinsky ML. Oxidized phospholipids as a unifying theory for lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2019;16:305–18.
26. Kostner KM, Kostner GM. Lipoprotein(a): a historical appraisal. *J Lipid Res* 2017;58:1–14.
27. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, ym. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 2009;301:2331–9.
28. Burgess S, Ference BA, Staley JA, ym. Association of LPA variants with risk of coronary disease and implications for lipoprotein(a)-lowering therapies: a Mendelian randomization analysis. *JAMA Cardiol* 2018;3:619–27.
29. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, ym. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med* 2013;368:503–12.
30. Vuorio AF, Turtola H, Piihti KM, ym. Familial hypercholesterolemia in the Finnish North Karelia. A molecular, clinical, and genealogical study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3127–38.
31. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, ym. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3956–64.
32. Brown MS, Kovanen PT, Goldstein JL. Regulation of plasma cholesterol by lipoprotein receptors. *Science* 1981;212:628–35.
33. Laurila P-P, Matikainen N, Heliö T, ym. Familiaalin hyperkolesterolemia: Suomessäkin alidiagnosoitu. *Sydänääni* 2015;26:3A.
34. Vuorio A, Kovanen PT. FH-tauti alidiagnosoitu ja alihoidettu hyperkolesterolemian vuoro. *Erikoislääkäri* 2017;27:55–8.
35. Vuorio A, Watts GF, Kovanen PT. Depicting new pharmacological strategies for familial hypercholesterolemia involving lipoprotein(a). *Eur Heart J* 2017;38:3555–9.
36. Miller PE, Martin SS, Toth PP, ym. Screening and advanced lipid phenotyping in familial hypercholesterolemia: the Very Large Database of Lipids study-17 (VLDL-17). *J Clin Lipidol* 2015;9:676–83.
37. Murase T, Okubo M, Amemiya-Kudo M, ym. Impact of markedly elevated serum lipoprotein(a) levels (≥100 mg/dL) on the risk of coronary heart disease. *Metabolism* 2007;56:1187–91.
38. Vuorio A, Watts GF, Kovanen PT. Lipoprotein(a) as a risk factor for calcific aortic valvulopathy in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2019;281:25–30.
39. Alonso R, Andres E, Mata N, ym. Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1982–9.
40. Gaudet D, Watts GF, Robinson JG, ym. Effect of Alirocumab on lipoprotein(a) over ≥1.5 years (from the phase 3 ODYSSEY Program). *Am J Cardiol* 2017;119:40–6.
41. Tsimikas S, Viny NJ, Hughes SG, ym. Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study. *Lancet* 2015;386:1472–83.
42. Graham MJ, Viny N, Crooke RM, ym. Antisense inhibition of apolipoprotein (a) to lower plasma lipoprotein (a) levels in humans. *J Lipid Res* 2016;57:340–51.
43. Melquist S, Wakefield D, Hamilton H, ym. Targeting apolipoprotein(a) with a novel RNAi delivery platform as a prophylactic treatment to reduce risk of cardiovascular events in individuals with elevated lipoprotein (a). *Circulation* 2016;134:A17167.
44. O'Donoghue M, Fazio S, Giugliano RP, ym. Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition and cardiovascular risk: insights from the Fourier trial. *Circulation* 2019;139:1483–92.
45. Ray KK, Vallejo-Vaz AJ, Ginsberg HN, ym. Lipoprotein(a) reductions from PCSK9 inhibition and major adverse cardiovascular events: pooled analysis of alirocumab phase 3 trials. *Atherosclerosis* 2019;288:194–202.
46. Viny NJ, van Capellevean JC, Geary RS, ym. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet* 2016;388:2239–53.
47. Borrelli MJ, Youssef A, Boffa MB, ym. New frontiers in Lp(a)-targeted therapies. *Trends Pharmacol Sci* 2019;40:212–25.
48. Tsimikas S, Karwowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, ym. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2020;382:244–55.

SUMMARY

Lipoprotein (a): a risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease and a target for RNA-based liver-targeted precision drugs

Lipoprotein (a) [Lp(a)] is an atherothrombotic LDL-like plasma lipoprotein, and it is an independent risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). Increased concentration of serum Lp(a) also associates with increased risk of ischemic stroke, peripheral arterial disease and aortic valve stenosis. At the population level, serum Lp(a) concentrations vary greatly and are largely genetically determined. Current guidelines on the prevention of ASCVD in clinical practice recommend determination of serum Lp(a) concentration in familial hypercholesterolemia patients, in families with early-onset ASCVD, and in patients whose ten-year ASCVD risk is high or very high. Statin treatment does not decrease serum Lp(a) concentration, while PCSK9-inhibitors reduce it, on average, by 30 per cent. PCSK9 inhibitors may reduce ASCVD risk partly by Lp(a) lowering. RNA-based liver-targeted precision drugs which decrease serum Lp(a) concentration very effectively are emerging.