

LIPOPROTEÍN (a) VO VZŤAHU K FIBRILÁCIÍ PREDSIENÍ A PRIEMERU ĽAVEJ PREDSIENE U PACIENTOV VO VEKU NAD 65 ROKOV

Lipoprotein (a) in relation to atrial fibrillation and left atrial diameter in patients over 65 years of age

Peter KALANIN¹, Oliver RÁCZ^{2,3,4}, Ján FEDÁČKO^{4,5}

¹Klinika všeobecného lekárstva UPJŠ Lekárskej fakulty a Nemocnice AGEL Košice-Šaca, a. s., prednosta

²Ústav patologickej fyziológie UPJŠ Lekárska fakulta Košice, prednosta

³Univerzita Miskolc, Fakulta zdravotníctva, Miskolc, Maďarsko

⁴MEDIPARK, Centrum klinického a predklinického výskumu UPJŠ Lekárska Fakulta, Košice

Abstrakt

Úvod. Lipoproteín(a) (Lp (a)) je známy rizikový faktor v progresii koronárnej choroby srdca, ischemickej cievnej mozgovej príhody a aortálnej stenózy, jeho vzťah ako nezávislého rizikového faktora pri rozvoji fibrilácie predsiení (FiP) však nebol doteraz dostatočne preskúmaný.

Cieľ. Cieľom štúdie bolo zistiť prevalenciu fibrilácie predsiení u pacientov so zvýšenou plazmatickou hladinou lipoproteínu (a), pokúsiť sa identifikovať predikčnú hodnotu Lp (a) k incidencii fibrilácie predsiení a nájsť iný súvisiaci faktor (rozmer ľavej predsienie srdca) ovplyvňujúci asociáciu Lp (a) a FiP.

Materiál a metódy: Všetky údaje našej observačnej retrospektívnej štúdie boli zhromaždené zo zdravotných záznamov pacientov kardiologickej ambulancie v rámci pod štúdie pre klinický výskum: „Prevenencia cievnej mozgovej príhody u pacientov s asymptomatickou paroxyzmálnou fibriláciou predsiení. V skupine 377 pacientov vo veku 65 – 89 rokov (189 mužov a 188 žien) sme sledovali výskyt fibrilácie predsiení zaznamenaný na 12-zvodovom ekg, plazmatickú hladinu lipoproteínu(a) a rozmer ľavej predsienie využitím echokardiografie (echokg).

Výsledky: Na základe inklúzných kritérií sme analyzovali 377 pacientov počas jedného roka v kardiologickej ambulancii. Výsledky našej štúdie dokazujú súvislosť vysokých hodnôt Lp (a) $\pm 0,9$ g/l s výskytom fibrilácie predsiení. Porovnanie skupiny pacientov s hodnotou Lp (a) $\pm 0,90$ g/l a fibriláciou predsiení s kontrolnou skupinou chorých s fibriláciou predsiení neprinieslo štatisticky významné výsledky.

Záver: Predložená observačná retrospektívna štúdia ukázala súvislosť vysokých hodnôt Lp (a) vzhľadom na výskyt fibrilácie predsiení a ako ďalšia zo štúdií poukazuje na Lp (a) ako možný biomarker/ prediktor fibrilácie predsiení (tab. 6, obr. 5, lit. 10).
Text v PDF na www.lekarsky.herba.sk.

KLÚČOVÉ SLOVÁ: lipoproteín (a), fibrilácia predsiení, biomarker, ateroskleróza, koronárna choroba srdca.

Lek Obz 2024, 73 (1): 15 – 20

Abstract

Introduction. Lipoprotein(a) (Lp(a)) is a known risk factor in the progression of coronary heart disease, ischemic stroke and aortic stenosis, but its relationship as an independent risk factor in the development of atrial fibrillation (FiP) has not been sufficiently investigated.

The main aim. The aim of the study was to determine the prevalence of atrial fibrillation in patients with an elevated plasma level of lipoprotein (a), to try to identify the predictive value of Lp (a) to the incidence of atrial fibrillation and to find another related factor (the size of the left atrium of the heart) influencing the association of Lp (a) and FiP.

Material and methods: All the data of our observational retrospective study were collected from the medical records of cardiology outpatients within the clinical research sub-study: „Prevention of stroke in patients with asymptomatic paroxysmal atrial fibrillation.“ In a group of 377 patients aged 65-89 years (189 men and 188 women), we monitored the incidence of atrial fibrillation recorded on a 12-lead ECG, the plasma level of lipoprotein(a) and the dimension of the left atrial using echocardiography (echokg).

Results: Based on the inclusion criteria, we analyzed 377 patients during one year in the cardiology clinic. The results of our study demonstrate the association of high values of Lp (a) ± 0.9 g/l with the occurrence of atrial fibrillation. Comparison of the group of patients with Lp (a) ± 0.90 g/l and atrial fibrillation with the control group of patients with atrial fibrillation did not yield statistically significant results.

Conclusion: The presented observational retrospective study showed the connection of high values of Lp (a) with respect to the occurrence of atrial fibrillation and as another study points to Lp (a) as a possible biomarker/predictor of atrial fibrillation (Tab. 6, Fig. 5, Ref. 10). Text in PDF www.lekarsky.herba.sk.

KEY WORDS: lipoprotein (a), atrial fibrillation, biomarker, atherosclerosis, coronary heart disease.

Lek Obz 2024, 73 (1): 15 – 20

Úvod

Lipoproteín(a) (Lp (a)) je známy rizikový faktor v progresii koronárnej choroby srdca, ischemickej cievnej mozgovej príhody a aortálnej stenózy, jeho vzťah ako nezávislého rizikového faktora pri rozvoji fibrilácie predsiení (FiP) však nebol doteraz dostatočne preskúmaný.

Fibrilácia predsiení je srdcová arytmia asociovaná so zvýšeným rizikom mŕtvice, srdcového zlyhávania a úmrtia (1). Klinická observačná a mendelovská randomizačná štúdia z roku 2022 priniesla závery, že lipoproteín (a) je potenciálnym kauzálnym mediátorom vo vývoji fibrilácie predsiení nezávislým od progresie aterosklerózy (1). Garg v roku 2020 vo svojej multietnickej štúdii s 6814 pacientmi s fibriláciou predsiení a plazmatickou koncentráciou lipoproteínu(a) > 0,3 g/l zistil, že vyššie hladiny Lp (a) boli spojené s nižšou incidenciou fibrilácie predsiení (2).

Lipoproteín(a) zaradujeme medzi plazmatické lipoproteíny a je zložený z apolipoproteínu B-100 (apo B-100) pochádzajúceho z LDL častice a glykoproteínu apolipoproteín (a) (apo (a)) kovalentne sa viažuceho na apo B-100 (3).

Európska asociácia pre aterosklerózu určila plazmatickú koncentráciu Lp (a) > 0,5 g/l za prahovú hodnotu pre rozvoj aterosklerózy a Americký inštitút pre choroby srdca, pľúc a krvi (NHLBI) stanovil interval hodnoty Lp (a) > 0,3 – 0,5 0,90 g/l za rizikový pre progresiu aterosklerotických zmien tkanív ľudského organizmu (4).

Súbor a metódy

Údaje observačnej retrospektívnej štúdie boli zhromaždené zo zdravotných záznamov pacientov kardiologickej ambulancie v rámci podštúdie pre klinický výskum „Prevencia cievnej mozgovej príhody u pacientov s asymptomatickou paroxyzmálnou fibriláciou predsiení“ (ref. 3810/2017/OSVaZ-14127) schválená Etickou komisiou Košického samosprávneho kraja.

Inklúzne kritériá pre zaradenie pacientov

1. Vek nad 65 rokov, pretože prevalencia FiP je 2,3 % u ľudí starších ako 40 rokov a 5,9 % u ľudí starších ako 65 rokov. Približne 70 % jedincov s FiP je vo veku 65 – 85 rokov. Absolútny počet mužov a žien s FiP je rovnaký (5).
2. Pacienti vyšetrení v priebehu 1 roka na kardiologickej ambulancii.
3. Záznam o hodnote lipoproteín (a), veľkosti ľavej predsienie v (mm) meranej echokardiograficky, ekg záznam prítomnosti/ neprítomnosti fibrilácie predsiení.
4. Lp (a) pozitivita bola hodnotená ako hodnota $\geq 0,9$ g/l na základe 2 klinických randomizovaných/ placebo kontrolovaných morbi-mortalitných štúdií (6,7).

Exklúzne kritériá pre zaradenie pacientov

1. Liečba niacínom ≥ 2000 mg/deň 3 mesiace pred zaradením.
2. Liečba PCSK9i 12 týždňov pred zaradením.

3. Liečba aferézou, alebo plánovaná aferéza.
4. Chronické srdcové zlyhávacie NYHA II.

Vyšetrili sme 377 pacientov vo veku 65 – 89 rokov (189 mužov a 188 žien). Fibriláciu predsiení sme hodnotili na základe štandardného 12-zvodového ekg (definovaná ako chýbanie P-vlny a nepravidelný R-R interval), rozmer ľavej predsienie bol určený 2D transtorakálnou echokardiografiou, meraný v dlhej osi z parasternálnej projekcie v milimetroch. Prítomnosť alebo neprítomnosť koronárnej choroby srdca stanovil kardiológ. Lp (a) bolo merané imunoturbidimetrickou metódou firmy Randox Lp (a) na automatickom analyzátoře Daytona (Spojené kráľovstvo).

Štatistická analýza

Štatistická analýza (vyjadrená tabuľkami a grafmi) bola uskutočnená pomocou programu Medicalc, verzia 20. Hodnotili sme:

- sumárnu štatistiku (priemer, smerodajná odchýlka, medián, indexy spoľahlivosti a i),
- normálne rozloženie hodnôt D' Augustino-Pearsonovým testom,
- rozdiely medzi parametrami s normálnym rozložením hodnôt t-testom,
- súvislosti medzi číselnými parametrami Pearsonovou regresnou analýzou,
- súvislosti medzi kategorickými a číselnými parametrami chí-kvadrátovým testom.

Za významné sme považovali výsledky s pravdepodobnosťou náhody $p < 0,05$. V prípade regresnej analýzy štatisticky významné výsledky s hodnotou korelačného koeficientu $r < 0,2$ sme hodnotili ako biologicky a klinicky nevýznamné.

Výsledky

Základné údaje o vyšetrovanom súbore rozdelené podľa hodnôt Lp (a) sú uvedené v tabuľkách 1 a 2. Takmer dve tretiny vyšetrených (65 %) mali hodnotu Lp (a) nižšiu ako 0,90 g/l (čo zodpovedá hodnote užíwanej v anglosaskej literatúre 90 mg/dl) oproti jednej tretine vyšetrených s vysokou hodnotou Lp (a). Signifikantný ($p < 0,001$) rozdiel sme našli v počte nízkych a vysokých hodnôt medzi ženami a mužmi počítanými ako priemerné hodnoty a medián ako výskyt hodnôt pod a nad 0,90 g/l (tab. 2).

Na obrázkoch 1 – 3 sú uvedené histogramy hodnôt pre celý súbor a pre súbory s nízkymi a vysokými hodnotami Lp (a). Rozdelenie hodnôt vo vyšetrovanom súbore má dvojfázový charakter, čo potvrdzuje delenie súboru na dve časti na základe hodnoty 0,90 g/l. Je pozoruhodné, že ani rozdelené súbory s nízkymi a ani s vysokými hodnotami (a 3) nemali charakter normálneho rozloženia hodnôt (D'Augustino-Pearsonov test $p < 0,0001$). Z tohto dôvodu sú v tabuľke 1 uvedené hodnoty priemeru a mediánu s 95%-nými hodnotami spoľahlivosti, a nie štandardnej odchýlky. Najviac hodnôt u vyšetrených s nízkymi hodnotami Lp (a) je v ob-

lasti od 0,01 do 0,03 g/l (185 z 245, čo je 75,5%). Na druhej strane u vyšetrených s vysokými hodnotami Lp (a) je veľká väčšina výsledkov v intervale od 0,90 do 2,4 g/l (125, čo je 95%) a len 7 v oblasti extrémne vysokých hodnôt, a to výlučne u žien. Delenie hodnôt Lp (a) podľa pohlavia je znázornené na obrázku 4.

Tabuľka 1. Základná charakteristika vyšetrených osôb.
Table 1. Basic characteristics of the examined persons.

	Celý súbor n = 377	Lp (a) < 0,90 g/l n = 245	Lp (a) > 0,90 g/l n = 132
Muži/Ženy počet %	189/188 49,9/50,1	142/103 58,0/42,0	47/85 35,6/64,4
Vek, roky Priemer, SD min - max	73,1 ± 4,77 65 - 88	73,9 ± 6,2 65 - 81	71,8 ± 5,60 65 - 88
Lp (a), g/l Priemer, medián 95% hranica spoľahlivosti	0,63; 0,31 0,43 - 0,66	0,20; 0,11 0,10 - 0,14	1,41; 1,31 1,26 - 1,42
Ľavá predsieň mm, priemer, SD min - max 95% hranica spoľahlivosti	43,3 ± 5,9 26 - 61 42,7 - 43,9	44,7 ± 6,4 34 - 61 44,0 - 45,4	40,9 ± 5,5 26 - 61 30,9 - 40,8

Tabuľka 2 Výsledky podľa pohlavia.
Table 2. Results by gender.

	Muži	Ženy	Rozdiel
Vek, roky Priemer, SD min - max	72,9 ± 4,4 65 - 86	73,4 ± 5,0 65 - 88	n.s.
Lp (a), g/l Priemer, medián 95% hranica spoľahlivosti	0,49; 0,16 0,11 - 0,28	0,77; 0,69 0,34 - 0,94	p < 0,0001
Lp (a) < a > 0,9 g/l %	142/47 75,1/24,9	103/85 54,8/44,2	
Ľavá predsieň mm, priemer, SD min - max 95% hranica spoľahlivosti	44,6 ± 5,6 32 - 61 43,8 - 45,4	42,0 ± 5,6 26 - 58 41,1 - 44,9	p < 0,0001

Výskyt koronárnej choroby srdca (CAD), fibrilácie predsiení (AF) a dilatácie ľavej predsene sú uvedené v tabuľke 3 a boli hodnotené chí-kvadrátovým testom.

Tabuľka 3. Výskyt koronárnej choroby srdca, fibrilácie predsiení a dilatácie ľavej predsene vo vyšetovanom súbore.
Table 3. Occurrence of coronary heart disease, atrial fibrillation and left atrial dilatation in the examined group.

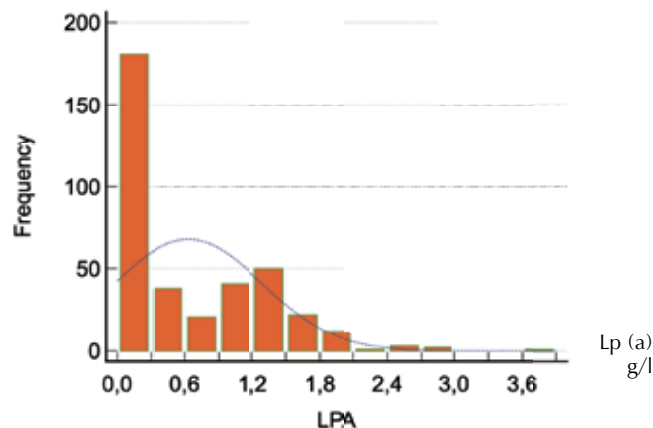
	Celý súbor	Lp (a) < 0,90 g/l	Lp (a) > 0,90 g/l	Rozdiel Chí-kvadrátový test
	áno/nie	áno/nie	áno/nie	
CAD Počet, %	160/217 42,4/57,6	101/144 41,2/58,8	59/73 44,7/55,3	n.s.
AF Počet, %	258/119 68,4/31,6	190/55 77,6/22,4	71/61 53,8/46,2	22,74 p < 0,001
DIL Počet, %	192/185 50,9/49,1	152/93 62,0/38,0	46/86 34,8/65,2	12,50 p < 0,05

CAD = koronárna choroba srdca, AF = fibrilácia predsiení, DIL = dilatovaná ľavá predsieň (priemer > 42 mm)

Vo výskyte koronárnej choroby srdca (celkovo 42,4 %) nebol rozdiel medzi dvoma skupinami, ale výskyt fibrilácie predsiení a dilatácie ľavej predsene boli oproti očakávaniu častejšie v skupine s nízkou hodnotou Lp (a).

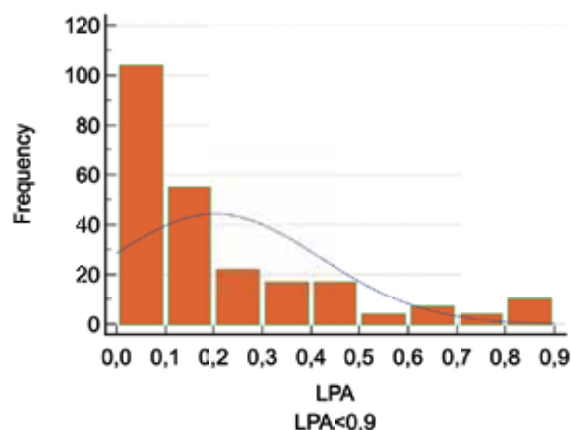
Obrázok 1. Histogram hodnôt Lp (a) v celom vyšetovanom súbore.

Figure 1. Histogram of Lp (a) values in the entire investigated file.



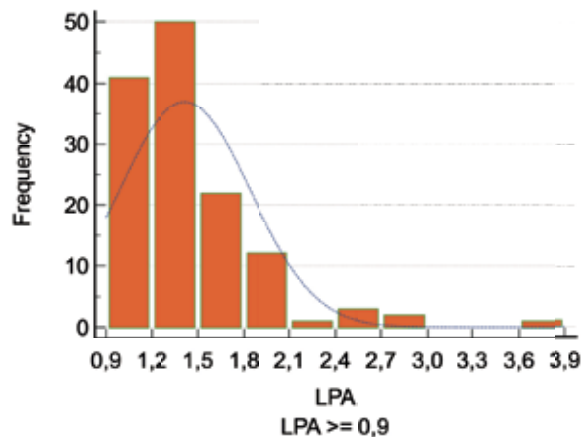
Obrázok 2. Histogram hodnôt u vyšetrených s hodnotou Lp (a) < 0,90 g/l.

Figure 2. Histogram of values for those examined with value Lp (a) < 0,90 g/l.



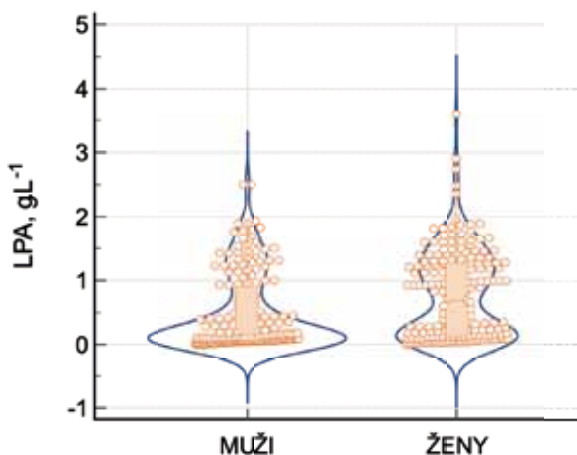
Obrázok 3. Histogram hodnôt u vyšetrených s hodnotou Lp (a) > 0,90 g/l.

Figure 3. Histogram of values for those examined with value Lp (a) > 0,90 g/l.



Obrázok 4. Violin a box a whisker plot hodnôt Lp (a) u mužov a žien.

Figure 4. Violin and box and whisker of Lp (a) values in men and woman.



Korelačná analýza vzťahu hodnôt medzi hodnotou Lp (a) a ostatými číselne hodnotenými údajmi (vek, priemer ľavej predsieni) ukazovala niekoľko štatisticky významných súvislostí (Tab. 4), ale ako biologicky významné sme považovali vzťah medzi Lp (a) a vekom v celom súbore. Ostatné signifikantné súvislosti boli slabé a napriek hraničnej významnosti považujeme ich biologicky a klinicky nevýznamné. Vzhľadom na veľmi vysoký výskyt hodnôt do 0,30 g/l sme sa rozhodli opakovať výsledky sumárnej a korelačnej analýzy po vynechaní 185 hodnôt s Lp (a) do 0,30 g/l ale výsledky sa nelíšili od tých, ktoré sme získali v celom súbore a v dvoch skupinách nízkych a vysokých hodnôt Lp (a) s jednou výnimkou. Našli sme slabú, ale štatisticky významnú súvislosť medzi vekom a priemerom ľavej predsieni (4. a 5. stĺpec v tabuľke 4).

Tabuľka 4. Analýza súvislostí medzi číselnými parametrami.
Table 4. Analysis of connections between numerical parameters.

Súvislosť	Celý súbor	Lp (a) < 0,90 g/l	Lp (a) > 0,90 g/l	Lp (a) < 0,30 g/l	Lp (a) > 0,30 g/l
LPA/vek	-0,16 p = 0,002	-0,14 p = 0,034	≈0,00	-0,14 p = 0,058	≈0,00
LPA/dia-meter	-0,27 p < 0,001	≈0,00	≈0,00	≈0,00	-0,19 p = 0,008
Vek/dia-meter	-0,10 p = 0,05	≈0,00	≈0,00	≈0,00	-0,22 p = 0,001

Údaje sú uvedené ako Pearsonov lineárny korelačný koeficient (r)

Hodnotenie vzťahu binárne hodnotených údajov (CAD a AF) je uvedené v tabuľke 5. Pri tejto analýze sme hodnotili aj spoločný výskyt koronárnej choroby srdca a fibrilácie predsieni oproti vyšetreným, ktorý z uvedených mali len jednu alebo žiadnu pozitivitu. Táto analýza ukázala vyššiu hodnotu Lp (a) u vyšetrených s fibriláciou predsieni oproti tým, ktorí fibriláciu predsieni nemali.

Tabuľka 5. Priemery a mediány hodnôt Lp (a) v závislosti od klinických ukazovateľov.

Table 5. Averages and medians of Lp (a) values depending on clinical indicators.

	CAD áno/nie	AF áno/nie	CAD+AF obidva/nie
Počet	157/220	198/119	63/107*
Lp (a) Priemer	1,432/0,183	0,538/0,847	0,634/0,791
Lp (a) Medián	1,300/0,100	0,190/0,538	0,300/0,820

CAD = koronárna choroba srdca, AF = fibrilácia predsieni, Lp (a) v 90 g/l; *len údaje bez CAD a AF a údaje s CAD aj AF

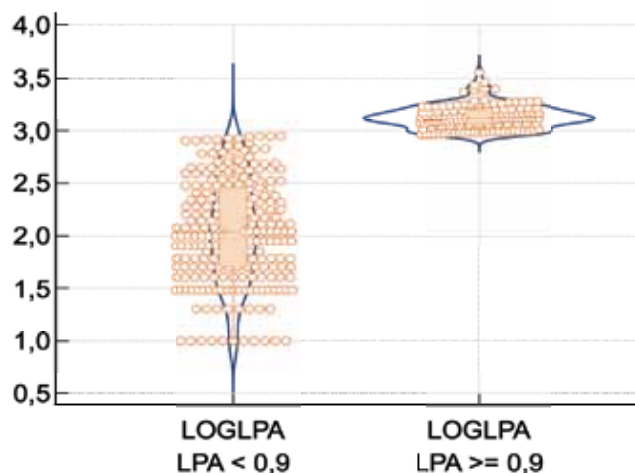
Vysoký rozptyl hodnôt Lp (a) bez ohľadu na ich negaussovské rozloženie v jednotlivých skupinách oprávňuje analýzu hodnôt a súvislostí aj po ich logaritmickom transformácii. Výsledok je v tabuľke 6 a na obrázku 5. Pozoruhodný je nízky variačný koeficient vyšetrených s Lp (a) > 0,90 g/l oproti druhej skupine (3,8 % a 23,9 %).

Tabuľka 6. Hodnoty Lp (a) po logaritmickom transformácii.
Table 6. Lp (a) values after logarithmic transformation.

	Celý súbor	Lp (a) < 0,90 g/l	Lp (a) > 0,90 g/l
Log Lp (a) Priemer ± SD	2,44 ± 0,65	2,05 ± 0,49	3,14 ± 0,12
Variačný koeficient, %	26,6	23,9	3,8

Obrázok 5. Violin a box a whisker plot hodnôt Lp (a) po logaritmickom transformácii.

Figure 5. Violin and box and whisker plot of Lp (a) values after logarithmic transformation.



Diskusia

Naša retrospektívna observačná štúdia dokázala asociáciu vysokých hodnôt Lp (a) ≥ 0,9 g/l vzhľadom na výskyt fibrilácie predsieni. Výsledky uvedenej štúdie je potrebné vidieť v kontexte limitácií, ako sú uvedené nižšie, závery predkladanej štúdie však poukazujú na fakt, že Lp (a) by mohol mať úlohu dôležitého biomarkera v predikcii FiP, a preto je potrebné pozerať sa na

pacientov s vysokou plazmatickou hladinou Lp (a) ako na chorých s potenciálnou FiP v neskoršom veku.

Samostatné porovnanie skupín pacientov s Lp (a) \geq 0,9 g/l a s FiP vs. pacienti v kontrolnej skupine s FiP neprineslo štatistický významne výsledky v dôsledku umelého zníženia celkového počtu pacientov, na druhej strane sme však pozorovali vyšší výskyt FiP u pacientov \leq 0,9 g/l a dilatáciou ľavej predsiení. Na základe uvedených výsledkov sme potvrdili hypotézu, že dilatácia ľavej predsienie predstavuje rizikový faktor FiP nezávislý od prítomnosti koronárnej choroby srdca a na druhej strane pacienti s FiP vykazovali vyššie hodnoty Lp (a) oproti kontrolnej skupine.

V našej štúdií sme cielene považovali hodnoty Lp (a) \geq 0,9 g/l za zvýšené, lebo boli zadané ako primárne inklúzne kritérium v dvoch intervečných klinických placebom kontrolovaných morbi-mortalitných štúdiách (6, 7) a z uvedeného dôvodu sme nebrali do úvahy len hornú hranicu normy, pričom aj pacienti s plazmatickou hladinou Lp (a) \geq 0,3 g/l a zároveň \leq 0,7 g/l sú vo zvýšenom kardiovaskulárnom riziku a možnom riziku vzniku FiP.

Mohammadi-Shemirani a kol. zrealizovali analýzu (UK Biobank data) údajov vyše 20 000 pacientov a pozorovali zvýšený výskyt FiP o 3 % u pacientov s hladinou Lp (a) $>$ 50 nmol/dL aj napriek viacerým limitáciám svojej retrospektívnej epidemiologickej štúdie. Na druhej strane, Junjie Tao a kol. vo svojej retrospektívnej štúdií na čínskej populácii dokumentovali skôr inverznú koreláciu vo vzťahu plazmatickej hladiny Lp (a) a FiP.

Úloha zvýšených plazmatických hladín Lp (a) pri koronárnej chorobe srdca a aortálnej stenóze je známa, to však nevysvetľuje ich modifikujúci vplyv na FiP (8, 9), teda zvýšené plazmatické hladiny Lp (a) môžu predstavovať nezávislý biomarker rozvoja FiP u pacientov vo vyššom veku. Pretože nie každá prítomnosť koronárnej choroby srdca (CAD) vedie priamo k vzniku FiP, aj keď CAD predstavuje rizikový faktor, možno konštatovať špecifický vzťah medzi rozvojom FiP u pacientov so zvýšenými plazmatickými hodnotami Lp (a).

Ako bolo spomenuté, nezávislý vzťah medzi FiP a Lp (a) od koronárnej choroby srdca nám nateraz jednoznačne nevysvetľuje mechanizmus vzniku, resp. účinku Lp (a). Molekula lipoproteínu (a) je dostatočne unikátna s proaterogénnym, protrombotickým a prozápalovým účinkom na myokard a pri možnom negatívnom vplyve na ľavú predsieň, dochádza k zmene permeability endotelu, infiltrácii Lp (a) do tkaniva myokardu vedúcej k mikrokalcifikáciám a bunkovej smrti, resp. elektrickej remodelácii ľavej predsienie, čo následne vedie k rozvoju FiP (8, 10). Identifikácia patofyziologickej cesty aktívacie FiP vplyvom zvýšených plazmatických hladín Lp (a) môže prispieť k objavu nových farmakologických cieľov/terapií.

Záver

Uvedená observačná retrospektívna štúdia poukázala na asociáciu vysokých plazmatických hodnôt Lp (a) s výskytom fibrilácie predsiení a predstavila (v zhode

s inými štúdiami) lipoproteín (a) ako možný biomarker/prediktor FiP.*

***Limitácie:** Single centre štúdia na limitovanom počte pacientov môže viesť k podhodnoteniu skutočného vplyvu Lp (a) ako možného biomarkera pre FiP. Zároveň možná pod diagnostikovaná FiP v kontrolnej skupine pacientov mohla skresliť výsledky v korelácii ku skupine pacientov s vyššími plazmatickými hladinami Lp (a). Limitáciu vidíme aj vo zvolenej plazmatickej hladine Lp (a) \geq 0,9 g/l. Vzhľadom na obmedzený počet poväčšine retrospektívnych štúdií bude potrebné potvrdiť hypotézu Lp (a) ako nového prediktora FiP zrealizovaním dobre nadizajnovanej prospektívnej klinickej štúdie, v perspektíve do budúcnosti aj intervečnej klinickej štúdie s pelacarsenom / olpasiranom.*

Grant: AKARDIO COVID-19, ITMS: 313011AUB1, Operational Program Integrated Infrastructure, co-founded by European Regional Development Fund.

Vyhlasenie o ľudských právach: Autori vyhlasujú, že všetky použité postupy boli v súlade s etickými normami príslušnej etickej komisie pre klinickú prácu s ľuďmi a práca bola realizovaná v súlade s Helsinskou deklaráciou.

Financovania/ grant: Grant AKARDIO COVID-19, ITMS: 313011AUB1, operačný program integrovaná infraštruktúra, spolufinancovaný Európskym regionálnym rozvojovým fondom

Informovaný súhlas: Autori publikácie vyhlasujú, že od všetkých účastníkov štúdie bol získaný informovaný súhlas.

Konflikt záujmov: Autori vyhlasujú, že nemajú žiaden konflikt záujmov.

Literatúra

1. MOHAMMADI-SHEMIRANI P, CHONG M, NARULA S, et al. Elevated Lipoprotein (a) and Risk of Atrial Fibrillation: An Observational and Mendelian Randomization Study. *Journal of The American College of Cardiology* 2022, 79 (16): 1579 – 1590. <https://dx.doi.org/10.1016/J.jacc.2022.02.018>.
2. GARG PK, GUAN W, KARGER AB, et al. Lp (a) (Lipoprotein (a)) and Risk for Incident Atrial Fibrillation: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2020, 13: 477 – 479. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCEP.120.008401>.
3. KRONENBERG F. Human Genetics and the Causal Role of Lipoprotein (a) for Various Diseases. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016, 30: 87 – 100. <https://dx.doi.org/10.1007/s10557-016-6648-3>.
4. TSIMIKAS S, FAZIO S, FERDINAND KC, et al. NHLBI Working Group Recommendations to Reduce Lipoprotein(a)-Mediated Risk of Cardiovascular Disease and Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2018, 71 (2): 177 – 192. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.014>.
5. FEINBERG WM, BLACKSHEAR JL, LAUPACIS A, et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995, 155 (5): 469 – 473.
6. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04023552>.
7. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05581303>.
8. BENJAMIN EJ, LEVY D, VAZIRI SM, D'AGOSTINO RB, BELANGER AJ, WOLF PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study *JAMA* 1994, 271: 840 – 844.
9. GREVE AM, GERDTS E, BOMAN K, et al. Prognostic importance of atrial fibrillation in asymptomatic aortic stenosis: The Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis study. *Int J Cardiol* 2013, 166: 72 – 76.

-
10. BOUCHARÉB R, MAHMUT A, NSAIBIA MJ, et al. Autotaxin derived from lipoprotein(a) and valve interstitial cells promotes inflammation and mineralization of the aortic valve. *Circulation* 2015, 132: 677 – 690.

Do redakcie došlo 16. 6. 2023.

Adresa pre korešpondenciu:

Doc. MUDr. Ján Fedáčko, PhD.

MEDIPARK

Centrum klinického a predklinického výskumu

UPJŠ Lekárska fakulta

Trieda SNP 1

040 11 Košice

E-mail: jan.fedacko@upjs.sk