

PREHLADOVÝ ČLÁNOK /REVIEW ARTICLE

**POHĽAD NA FOSFOLIPÁZU A₂ ASOCIOVANÚ
S LIPOPROTEÍNMI AKO BIOMARKER RIZIKA INFARKTU
MYOKARDU A ISCHEMICKÉJ CIEVNEJ PRÍHODY***LIPOPROTEIN ASSOCIATED PHOSPHOLIPASE A₂
AS A BIOMARKER FOR MYOCARDIAL INFARCTION AND ISCHEMIC
STROKE RISK***Libor Danihel¹, Štefan Madarász^{2,3}***MUDr. Libor Danihel, PhD.**MUDr. Štefan Madarász, PhD.*¹*Klinika diagnostickej a intervenčnej rádiológie*²*Fakulta zdravotníctva Katolíckej univerzity, Ružomberok**IFBLR Piešťany*

Súhrn: Fosfolipáza A₂ asociovaná s lipoproteínmi (Lp-PLA₂) je sérová fosfolipáza produkovaná makrofágmi a penovými bunkami v aterosklerotických léziách a do cirkulácie sčernievaná v aktívnej forme. V aterosklerotických léziách hydrolyzuje oxidované LDL a vytvára lyzofosfatidylcholín a oxidované mastné kyseliny. Tieto zlúčeniny sú silné mediátory zápalu a spôsobujú migráciu monocytov, transformujúcich sa na makrofágy do aterosklerotického plátu. Tým spôsobujú zväčšenie nekrotického jadra, zmenšenie fibrotickej čiapky a vyvolávajú nestabilitu plátu. Štúdia WOSCOP (West of Scotland Coronary Prevention Study) publikovaná v roku 2000 bola prvá, v ktorej bolo uverejnené, že hladina cirkulujúcej LP-PLA₂ má pozitívnu asociáciu s rizikom závažných kardiovaskulárnych stavov nezávisle od klasických kardiovaskulárnych rizikových faktorov. Kardiovaskulárne riziko bolo a je študované u jedincov bez klinických prejavov kardiovaskulárneho ochorenia a u jedincov so stabilizovaných kardiovaskulárnym ochorením a tiež bolo a je študované riziko rekurencie u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom. Tiež sa študuje hladina Lp-PLA₂ u ľudí liečených statínmi a hladina Lp-PLA₂ v aterosklerotickom pláte. V súčasnosti je zastávaný názor, že síce existuje pozitívna asociácia aktivity LP-PLA₂ a koronárnej arteriálnej choroby (CAD) a ischemickej cievnej mozgovej príhody (iCMP), ale táto asociácia je výhradne spájaná s faktom, že väčšina aktivity LP-PLA₂ v sére je spojené so sérovou hladinou LDL. Z čoho vystáva otázka, či v dobe, keď súčasné odporúčania vedú klinických lekárov k liečbe ľudí s kardiovaskulárnym rizikom liekmi znižujúcim hladinu cholesterolu je

úroveň aktivity Lp-PLA₂ ešte biomarkerom kardiovaskulárneho a cerebrovaskulárneho rizika. I keď existujú štúdie, ktoré hovoria o reziduálnom kardiovaskulárnom riziku pri cholesterol upravujúcej liečbe. Ďalším v súčasnosti študovaným problémom je, či sa dá inhibíciou aktivity Lp-PLA₂ terapeuticky znížiť kardiovaskulárne riziko. Vo veľkých klinických štúdiách je testovaný hlavne jeden z inhibítorov aktivity Lp-PLA₂, a to darapladib. Predbežne je zistené zníženie kardiovaskulárneho rizika pri liečbe darapladibom, ale jednoznačná príčinná súvislosť s inhibíciou Lp-PLA₂ ešte nebola dokázaná. Je možné, že mechanizmus účinku darapladibu je iný.

Kľúčové slová: fosfolipáza A₂ asociovaná s lipoproteínmi, darapladib.

Summary: Lipoprotein-associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) is a serum phospholipase produced by the macrophages and the foam cells in the atherosclerotic lesions and excreted to the circulation in active form. It hydrolyzes oxidized LDS in atherosclerotic lesions and produces lysophosphatidylcholin and oxidized fatty acids. These compounds are strong inflammatory mediators and cause a migration of monocytes and transforming macrophages to the atherosclerotic plaques. In this way Lp-PLA₂ causes an enlargement of necrotic core, reduction of fibrotic cap and induces plaque instability. WOSCOP (West of Scotland Coronary Prevention) Study published in 2000 was the first study, where the opinion that Lp-PLA₂ is associated positively with severe cardiovascular events independently of classic cardiovascular risk factors appeared in. Cardiovascular risk was and is studied in asymptomatic subjects, subjects with stabilized cardiovascular disease. The possibility of the recurrence in patients with acute coronary syndrome is also studied at present. The studies about the Lp-PLA₂ level in patients cured by statins and Lp-PLA₂ level in atherosclerotic plaque are in progress too. In the present the opinion is maintained that Lp-PLA₂ is in positive association with coronary artery disease (CAD) and ischemic stroke, but this association is strongly connected with the fact, that Lp-PLA₂ activity is related to serum LDL level. It is questionable whether Lp-PLA₂ serum level is still cardiovascular and cerebrovascular risk biomarker in era of cholesterol reduction medication. Although there are some population studies with results that the residual cardiovascular risk exists in spite of fact, that cholesterol lowering therapy is extensively used. The next studied problem is that Lp-PLA₂ inhibition could reduce cardiovascular risk. Darapladib that is Lp-PLA₂ inhibitor is tested in some population studies. It is preliminarily confirmed that darapladib could reduce cardiovascular risk, but it is not unequivocally proven that pharmacological mechanism of darapladib effect is the Lp-PLA₂ inhibition.

Key words: lipoprotein-associated phospholipase A₂, darapladib.

Úvod

Biologické membrány tvoria prirodzenú bariéru medzi vnútorným a vonkajším prostredím bunky. Podobne ako samotná bunka sú i bunkové organely ohraničené špecifickými intracelulárnymi membránami, ktorých chemická rôznorodosť naznačuje rozmanitú funkciu jednotlivých organel. Biologické membrány sú zložené zo stoviek rozdielnych proteínov a lipidov. Vychádzajúc z ich spoločných fyzikálnych vlastností, lipidy udržiavajú optimálnu permeabilitu (priepustnosť) membrán a slúžia ako podporný matrix pre proteíny ukotvené v membránach (Šimočková a Griač, 2009).

O lipidoch sa však neuvažuje len ako o pasívnych komponentoch tvoriacich nepriepustnú bariéru, ale ako aj o dynamických regulátoroch celého radu bunkových procesov. Okrem toho je známe, že bunkové membrány obsahujú oveľa viac druhov lipidov, ako je potrebné pre tvorbu lipidovej dvojvrstvy (Holthuis a Levine 2005).

Určité špecifické lipidové zloženie biologických membrán je potrebné pre správne fungovanie všetkých membránovo viazaných bunkových procesov. Zmeny v zložení a organizácii membránových lipidov majú výrazný vplyv na také životne dôležité procesy, ako sú prenos signálu a vnútrobunková výmena materiálu (Maxfield a Tabas, 2005).

Významným procesom v udržiavaní homeostázy membránových lipidov je okrem ich biosyntézy, transportu a prestavby aj ich degradácia.

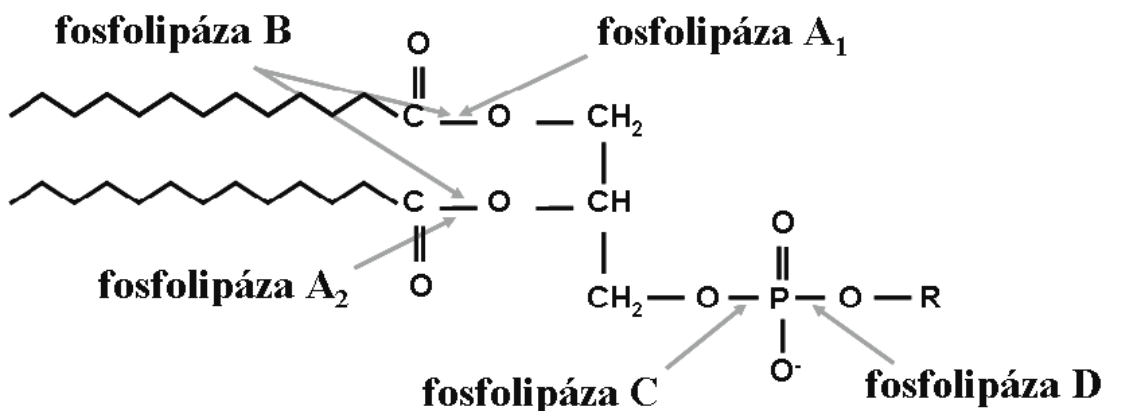
Degradačné proteíny zúčastňujúce sa hydrolýzy fosfolipidov sú fosfolipázy. Pre svoje hydrolytické vlastnosti majú fosfolipázy v procese prestavby membrán nezastupiteľnú úlohu. Väčšinu degradačných produktov bunka znovu využije na syntézu nových molekúl. Mnohé ďalšie degradačné produkty fosfolipidov majú v eukaryotických bunkách dôležité signálne a regulačné úlohy. Ako príklad môžu slúžiť fosforylované formy fosfatidylinozitolu a z neho derivované molekuly – inozitolfosfáty, ktoré zohrávajú významnú funkciu vo vnútrobunkovej signalizácii. Fosfolipázy sú ďalej esenciálne pri štiepení živín, raste bunky, sekrécii, respirácii, bunkovom cykle, diferenciácii a v odpovedi na bunkový stres (Šimočková a Griač, 2009).

Degradačné enzýmy – fosfolipázy

Štyri hlavné skupiny fosfolipáz sa klasifikujú podľa rôzneho miesta účinku na molekule fosfolipidu (obr. 1).

Fosfolipázy A (PLA) sú acylhydrolázy a odštiepujú acylovú skupinu buď v polohe sn-1 (PLA1) alebo v polohe sn-2 (PLA2). Enzýmy, ktoré sú schopné uvoľňovať obe acylové

skupiny, sa nazývajú fosfolipázy B (PLB). Medzi fosfodiesterázy patrí fosfolipáza C (PLC), ktorá štiepi molekulu fosfolipidu za vzniku diacylglycerolu a fosforylovaného alkoholu a fosfolipáza D (PLD), ktorej účinkom vzniká kyselina fosfatidová (diacylglycerolfosfát) a alkohol (Šimočková a Griač, 2009).



Obr. č. 1 *Miesta hydrolytického účinku rôznych fosfolipáz na molekule fosfolipidu;* fosfolipázy A₁, fosfolipázy A₂ a fosfolipázy B sa vyznačujú aktivitou, ktorá odštiepuje acylové skupiny fosfolipidov. Fosfolipázy C a fosfolipázy D hydrolyzujú fosfodiesterovú väzbu substrátu.

Fosfolipáza A₂ - PLA₂

Doteraz bolo popísané veľké množstvo najrôznejších fosfolipáz A₂, ktoré sú všeobecne charakterizované ako enzýmy špecificky katalyzujúce hydrolýzu centrálnej (sn-2) acylesterovej väzby fosfolipidu za vzniku voľnej mastnej kyseliny a lyzofosfolipidu, ktoré sa v membránach nachádzajú vo veľmi nízkych koncentráciách, pričom zvýšenie ich hladiny vedie k zmene fyzikálno-chemických vlastností biologických membrán a v extrémnych prípadoch k ich lýze (Šimočková a Griač, 2009). V nízkych koncentráciách sú lyzofosfolipidy, najmä lyzofosfatidylcholín a kyselina lyzofosfatidová považované za signálne molekuly (Šimočková a Griač, 2009; River a Chun, 2006). Lyzofosfolipidy sú taktiež dôležitým medziproduktom pri prestavbe (remodelingu) fosfolipidov (Moolenaar et al., 2004). Mastné kyseliny, ktoré sa uvoľnili pôsobením PLA₂, ako napr. kyselina arachidonová a kyselina olejová môžu byť použité ako zdroj energie a môžu mať funkciu prekursora eikozanoidov, ktoré sa uplatňujú v iniciácii zápalového procesu, bolesti a horúčky (Funk, 2001).

Fosfolipáza A₂ asociovaná s lipoproteínmi (Lp-PLA₂) je vaskulárne špecifický zápalový enzým, ktorý hrá rolu v tvorbe vulnerabilných, k ruptúre náchylných aterosklerotických

plátov. Predpokladá sa, že tvorí spojku medzi oxidatívnou modifikáciou LDL a zápalovou odpoveďou arteriálnej intimy. Na rozdiel od hsCRP a ďalších zápalových ukazovateľov produkovaných pečeňou nie je asociovaná s BMI, vykazuje podstatne menšie intraindividuálnu variabilitu a má vyššiu vaskulárnu špecificitu (Vaverková a Karásek, 2011).

Charakteristika LP-PLA₂

Lp-PLA₂ sa volá aj acetylohydroláza aktivačného faktora krvných doštičiek (PAF-AH). Lp-PLA₂ je na Ca⁺ nezávislá sérová fosfolipáza, molekulovej hmotnosti 45 000 g/mol (45 kDa), produkovaná makrofágmi a penovými bunkami v cievnej intime a do cirkulácie je secernovaná v aktívnej forme.

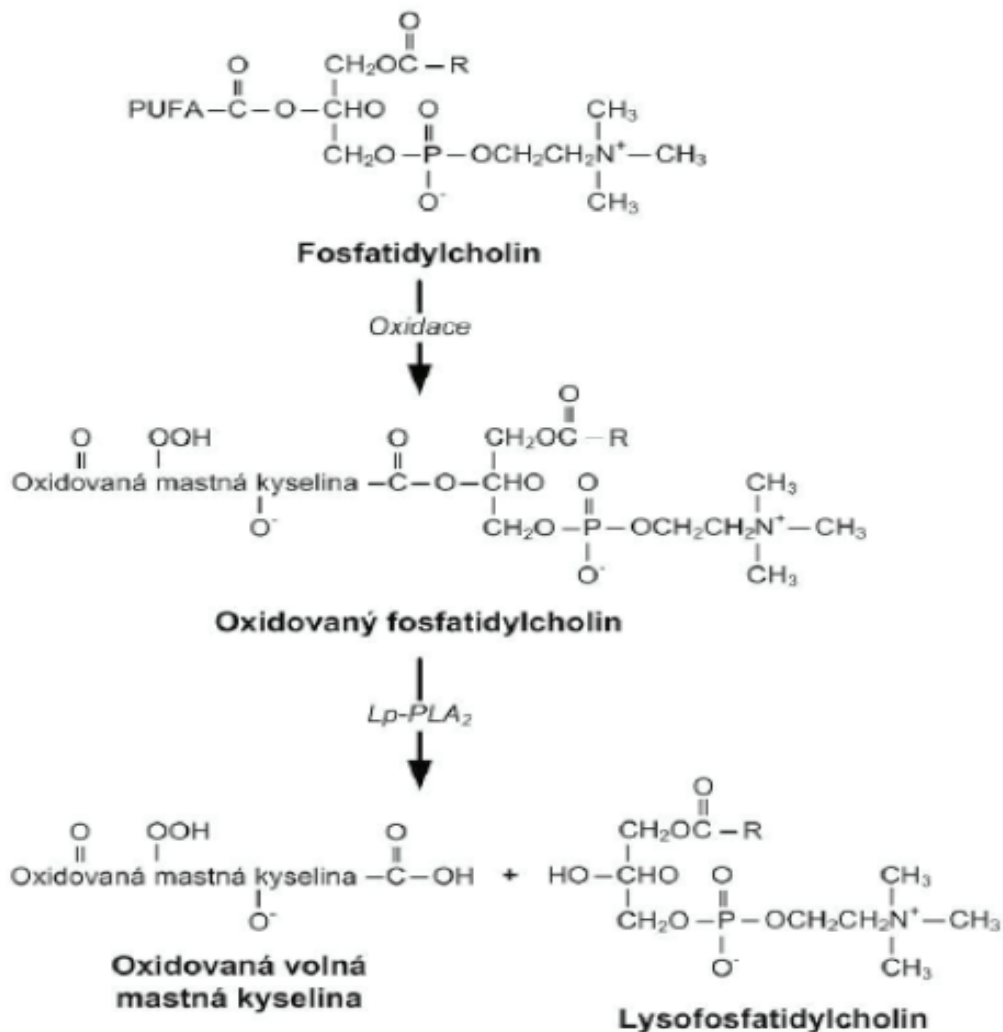
Hodnoty sérovej hladiny Lp-PLA ₂	
Normálna	<200 ng/ml
Hraničná	≥200 a <223 ng/ml
Patologická	≥223 ng/ml

Obr. 2 Hodnotenie hladiny Lp-PLA₂ (1)

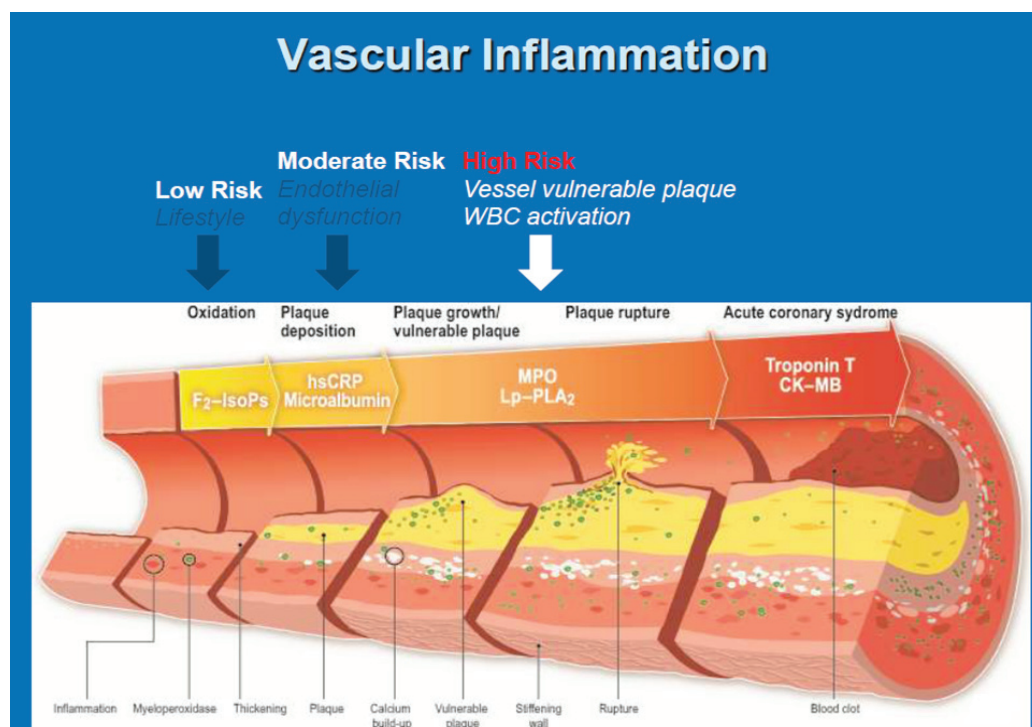
Predpokladaný patofyziologický účinok LP-PLA₂ na nestabilitu aterosklerotického plátu

Lp-PLA₂ je jedným zo skupiny intracelulárnych a sekrečných fosfolipidových enzýmov, ktoré hydrolyzujú esterovú väzbu lipoproteínov nachádzajúcich sa v bunčných membránach. Je naviazaný cca z 80 % na lipoproteínové častice s nízkou hustotou (LDL), cca z 20 % na lipoproteínové častice s vysokou hustotou (HDL) a v malej miere na lipoproteín (a) (Lp(a) a ostatné lipoproteíny (Wientraub, 2008) a na ktorých povrchu hydrolyzuje oxidované fosfolipidy. Oxidáciou modifikované LDL častice vznikajúce pôsobením voľných kyslíkových radikálov sú jednou zo základných príčin aterosklerózy, lebo nie sú vychytávané hepatocyty cez ich LDL receptory ako neoxidované LDL častice, ale sa ukladajú v subendotelovom priestore tepien, kde sa vytvára aterosklerotický plát a zároveň v mieste aterosklerotického plátu dochádza k zápalu tepny. Tento zápal Lp-PLA₂ potencuje, lebo hydrolyzou oxidovaných LDL produkuje lyzofosfatidylcholín a oxidované mastné kyseliny, čo sú látky so silným

proinflamačným účinkom, ktoré spôsobujú migráciu ďalších monocytov meniacich sa na makrofágy do zápalovo zmeneného plátu, a tým zväčšovanie jeho nekrotického jadra a stenčovanie jeho fibrotickej čiapky, teda zhoršujú nestabilitu plátu, čo môže viesť k jeho ruptúre. (Franeková a Jabor, 2010; Blažíček, 2012)



Obr. 3 Lp-PLA₂ produkuje zápalové silné proinflamačné látky oxidované masťné kyseliny a lysofosfatidylcholin v aterosklerotickom pláte (PUFA-polynenasýtené masťné kyseliny) (Franeková, Jabor, 2010)



Obr. 4 Vzťah Lp-PLA₂ a nestability aterosklerotického plátu (Blažíček, 2012)

Epidemiologické a klinické štúdie o Lp-PLA₂

Štúdia WOSCOP (West of Scotland Coronary Prevention Study) publikovaná v roku 2000 bola prvá, v ktorej bolo uverejnené, že hladiny cirkulujúcej Lp-PLA₂ má pozitívnu asociáciu s rizikom závažných kardiovaskulárnych stavov nezávisle od klasických kardiovaskulárnych rizikových faktorov. (Packard et al., 2000)

Štúdie u klinicky zdravých ľudí

Závery WOSCOP boli potvrdené v niekoľkých menších štúdiách. (Koenig et al., 2004; Oei et al., 2005; Daniels et al., 2008; Kiechl et al., 2007)

V metaanalýze zahrňujúcej 32 prospektívnych štúdií sa výsledky týchto štúdií pre subjekty (n=35 945) bez klinických prejavov kardiovaskulárneho ochorenia podrobili analýze prepočítanej na vek, pohlavie, základnú klinickú anamnézu na kardiovaskulárne ochorenia, na nelipidové a lipidové rizikové faktory. Záver tejto metaanalýzy poukázal na to, že nebola zistená asociácia medzi sérovou aktivitou Lp-PLA₂ a koronárnou srdcovou chorobou (CHD) a iCMP. (Thompson et al. 2010)

Inhibítory Lp-PLA₂

Na myšlienku, že Lp-PLA₂ je asociovaná s kardiovaskulárnym rizikom, nadväzovala úvaha, že inhibícia Lp-PLA₂ môže viesť k zníženiu kardiovaskulárneho rizika. (Zalevski et al, 2005) Látka darapladib (SB480848) je testovaná v dvoch veľkých Phase III klinických štúdiách na posúdenie klinického využitia u pacientov s CHD (White, 2010; White et al., 2010) a akútnym koronárnym syndrómom. (O'Donoghue et al., 2011)

Diskusia

Fosfolipáza A₂ asociovaná s lipoproteínmi (Lp-PLA₂) patrí medzi nové nádejné biomarkery využiteľné v oblasti posudzovania rizika aterosklerotického ochorenia (Anderson, 2008; Gorelick, 2008).

Enzým je produkovaný makrofágmi a penovými bunkami v intime ciev. Podieľa sa na kaskáde zápalu, ktorý prebieha v aterosklerotickom pláte. Pri hydrolýze oxidovaných fosfolipidov na povrchu LDL častíc tento enzým generuje prozápalový mediátor – lyzofosfatidylcholín, ktorý stimuluje expresiu mononukleárných leukocytov. Monocyty nasadajú na endotel, a pomocou cytokínov sa dostávajú do subendoteliálneho priestoru, kde dôjde k ich aktivácii a diferenciacii na makrofágy. Makrofágy fagocytujú oxidované LDL častice, a tak dochádza v intime k tvorbe penových buniek. Vzhľadom k tomu, že Lp-PLA₂ je produkovaný len lokálne v aterosklerotickom pláte, je v porovnaní s C-reaktívnym proteínom (CRP) vysoko špecifický (Ballantyne et al., 2005; Beňovská et al., 2010; Corson et al., 2008).

V klinickej praxi je významné a nutné odlíšenie pacientov s vysoko aktívnym aterosklerotickým procesom od pacientov so stabilným plátom. Stabilizovaní pacienti, môžu mať vysoký stupeň stenózy ciev, aktivitu Lp-PLA₂ pri tom majú nižšiu. Zvýšená aktivita fosfolipázy A₂ asociovej s lipoproteínmi na druhej strane podporuje možnosť ruptúry aterosklerotického plátu - Lp-PLA₂ je považovaná za ukazovateľ nestability aterosklerotického plátu (21, 24, 25). Význam Lp-PLA₂ spočíva najmä v tom, že u pacientov s rizikovými faktory aterosklerózy u ktorých je prítomná zvýšená hladina Lp-PLA₂ nám signalizuje, že je možné očakávať výrazne vyššie riziko vzniku primárnej a sekundárnej kardiovaskulárnej príhody (21, 25). Veľký význam Lp-PLA₂ je teda v predikcii infarktu myokardu (IM) a cievnej mozgovej príhody (CMP) i v určení pravdepodobnosti ich recidívy. V súčasnosti sa popisuje, že pri 76 % náhlych kardiovaskulárnych úmrtiach dôjde k ruptúre aterosklerotického plátu, a asi 87 % CMP má ischemický charakter. Liečba určovaná hladinou Lp-PLA₂ by preto mohla viesť k redukcii vzniku koronárných ochorení a CMP (Beňovská et al., 2010; Šimek,

2008; Kettner, 2008). Tomu nasvedčujú aj výsledky štúdia IBIS-2, ktorá testovala intrakoronárnym ultrazvukovým vyšetrením účinnosť darapladibu, ktorý inhibuje enzým Lp-PLA₂, a ktorý má spôsobiť zápal a smrť buniek v aterosklerotických plátoch. Potvrdilo sa, že podávanie darapladibu v porovnaní s placebom významne znížilo nárast nekrotických jadier vo vnútri koronárných aterosklerotických plátov, čo by malo viesť ku stabilizácii vulnerabilných plátov a ku zníženiu rizika ruptúry. V ďalšom kroku by bolo potrebné preukázať pozitívny vplyv na prognózu týchto pacientov (Šimek, 2008).

Záver

V štúdií WOSCOP a niekoľkých ďalších štúdiách bola zistená pozitívna asociácia medzi sérovou aktivitou Lp-PLA₂ a kardiovaskulárnym a cerebrovaskulárnym rizikom, ale metaanalýzou zahrňujúcou 32 prospektívnych štúdií, táto asociácia nebola potvrdená. Prebiehajú štúdie na posúdenie klinického využitia darapladibu ako inhibítora Lp-PLA₂ na zníženie kardiovaskulárneho a cerebrovaskulárneho rizika. V prípade pozitívneho záveru je ale otázne, či účinok darapladibu na zníženie kardiovaskulárneho rizika je skutočne spôsobený inhibíciou Lp-PLA₂ alebo nejakým iným farmakologickým mechanizmom.

Aj ďalšie prospektívne primárne i sekundárne preventívne štúdie ukazujú schopnosť Lp-PLA₂ nezávisle predikovať koronárne aj ischemické cieвне mozgové príhody, a to i po adjustácii na tradičné rizikové faktory a hsCRP. Z vyššie uvedených dôvodov by sa mohol tento nový zápalový marker stať cenným pomocným ukazovateľom zvýšeného kardiovaskulárneho rizika, a to najmä u osôb zaradených do oblasti intermediárneho rizika, ktorí podľa súčasných doporučení nie sú indikovaní k dostatočne intenzívnemu ovplyvneniu klasických rizikových faktorov, najmä hyperlipidémie (Vaverková a Karásek, 2011).

Tak režimové opatrenia, ako aj väčšina hypolipidemík znižujú koncentráciu Lp-PLA₂. Selektívny inhibítor aktivity Lp-PLA₂ – darapladib – je v súčasnej dobe testovaný vo veľkej morbiditnej a mortalitnej štúdií STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy), ktorá by mohla preukázať kauzálnu rolu tohoto nového rizikového faktoru v procese aterogenézy.

Literatúra

ANDERSON, J. L. 2008. Lipoproteid – Associated Phospholipase A2: An Independent Predictor of Coronary Artery Disease Events in Primary and Secondary Prevention. *Am. J. Cardiol. Suppl.*, 2008, 101, p. 23–33. ISSN 0002-9149.

- BALLANTYNE, C. M., HOOGEVEEN, R. C., BANG, H., CORESH, J., FOLSOM, A. R., CHAMBLESS, L. E. ET AL. 2005. Lipoprotein-associated phospholipase A₂, high sensitivity C-reactive protein, and risk for incident ischemic stroke in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Arch. Intern. Med.*, 2005, 165, p. 2479–2484. ISSN: 0003-4819
- BEŇOVSKÁ, M., BABUŠÍKOVÁ, L., PAŘENICA, J., TŮMOVÁ, J. 2010. Fosfolipáza A₂ asociovaná s lipoproteiny – význam, metoda stanovení a klinické monitorování. *Klin. Biochem. Metab.*, 18 (39), 2010, No. 1, p. 38–44. ISSN 1210-7921.
- BLAŽÍČEK, P.: 2012. Význam klinickej biochémie v manažmente srdcovo- cievnych ochorení. Dostupné na internete: www.alphamedical.sk/files/documents/prednaskova/klindenjun2012.pdf
- CORSON, M. A., JONES, P. H., DAVIDSON, M. H. 2008. Review of the Evidence for the clinical Utility of Lipoprotein – Associated Phospholipase A₂ as a Cardiovascular Risk Marker. *Am. J. Cardiol. Suppl.*, 2008, 101, p. 41–50. ISSN 0002-9149.
- DANIELS, L.S., LAUGHLIN, G.A., SARNO, M.J., BETTENCOURT, R., WOLFERT, R.I., BARRETT-CONNOR, E. 2008. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ is an independent predictor of incident coronary heart disease in an apparently healthy older population: the Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 913-919. ISSN 0735-1097.
- FRANEKOVÁ, J., JABOR, A. 2010. Fosfolipáza A₂ asociovaná s lipoproteiny - nový marker kardiovaskulárneho rizika. *Postgraduálna medicína* 2010; roč. 12, príloha 3: 32-42. ISSN 1212-4184.
- FUNK, C.D. 2001. Prostaglandins and Leukotrienes: Advances in Eicosanoid Biology. *Science*, 2001, vol. 294, 1871-1875. ISSN 0036-8075.
- GOLDSTEIN, L.B. at al. 2011. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 517-584. ISSN 0039-2499.
- GORELICK, P. B. 2008. Lipoprotein – Associated Phospholipase A₂ and Risk of Stroke. *Am. J. Cardiol. Suppl.*, 2008, 101, p. 34–40. ISSN 0002-9149.
- HOLTHUIS J.C., LEVINE T.P. 2005. Lipid traffic: floppy drives and a superhighway. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2005, 6(3):209-220. ISSN: 1471-0080.
- KETTNER, J. 2008. Nové biomarkery v akútnej kardiologii. *Interv Akut Kardiolog* 2008; 7(5): 193–199. ISSN 1803-5302.
- KIECHL, S., WILLEIT, J., MAYR, M., VIEHWEIDER, B., OBERHOLLENZER, M., KRONENBERG, F., WIEDERMANN, C.J., OBERHALER, S., XU, Q., WITZTUM, J.L. 2007. Oxidized phospholipids, lipoprotein(a), lipoprotein-associated phospholipase

- A₂ activity and 10-year cardiovascular outcomes: prospective results from the Bruneck study. *Arterioscler Tromb Biol* 2007; 27: 1788-1795. ISSN: 1079-5642.
- KOENIG, W., KHUSEYINOVA, N., LOWEL, H., TRISHLER, G., MEISINGER, C. 2004. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ adds to risk prediction of incident coronary event by C-reactive protein in apparently healthy middle-aged men from general population : results from the 14-year follow-up of a large cohort from southern Germany. *Circulation* 2004; 110: 1903-1908. ISSN 0009-7322.
- MAXFIELD, F.R., TABAS, I. 2005. Review Article Role of cholesterol and lipid organization in disease. *Nature* 2005, 438, 612-621. ISSN 0028-0836.
- MOOLENAAR, W.H., VAN MEETEREN, L.A., GIEPMANS, B.N. 2004. The ins and outs of lysophosphatidic acid signaling. *Bioessays*, 2004 Aug;26(8):870-81. ISSN 0265-9247.
- O'DONOGHUE, M.L., BRAUNWALD, E., WHITE, H.D., SERRUYS, P., STEG, P.G., HOCHMANN, J., MAGGIONI, A.P., BODE, C., WEAVER, D., JOHNSON, J.L., et al. 2011. Study design and rationale for the Stabilization of pLaques using Darapladib-Thrombolysis in Myocardial Infarction (SOLID-TIMI 52) trial in patients after an acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2011; 162: 613-619. ISSN 0002-8703.
- OEI, H.H., VAN DER MEER, I.M., HOFMAN, A., Koudstaal, P.J., STIJNEN, T., BRETELIER, M.M., WITTEMAN, I.C. 2005. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2005; 111: 570-575. ISSN 0009-7322.
- PACKARD, C.J., O'REILLY, D.S., CASLAKE, M.J., McMAHON, A.D., FORD, I., COONEY, J., MACPHEE, C.H., SUCKLING, K.E., KRISHNA, M., WILKINSON, F.E. et al. 2000. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1148-1155. ISSN:0028-4793.
- RIVERA, R., CHUN, J. 2006. Biological effects of lysophospholipids. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* (2006) 160:25–46. ISSN 0303-4240.
- ŠIMEK, S. 2008. Intervenční kardiologie na Kongresu ESC 2008 v Mnichově. *Interv. Akut. kardiol.*, 2008, 7, p. 236–237. ISSN 1803-5302.
- ŠIMOČKOVÁ, M., GRIAC, P. 2009. Degradácia fosfolipidov: tvorba nového zo starého. *Chem. Listy*, 103, 704-711, 2009. ISSN 0009-2770.
- THOMPSON, A., GAO, P., ORFEI, L., WATSON, S., DI ANGELANTONIO, E., KAPTOGE, S., BALLANTYNE, C., CANNON, C.P., CRIQUI, M., CUSHMAN, M. 2010. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 1536-1544. ISSN:0140-6736.

VAVERKOVÁ, H., KARÁSEK, D. 2011. Fosfolipáza A₂ asociovaná s lipoproteiny (Lp-PLA₂) jako ukazatel aktivity aterosklerózy a potenciální terapeutický cíl. Cor Vasa 2011;53:234–238. ISSN 0010 – 8650.

WHITE, H. 2010. Why inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A₂ has the potential to improve patient outcomes. Curr Opin Proc, 2010; 25: 299-301.

WHITE, H., HELD, C., STEWART, R., WATSON, D., HARRINGTON, R., BUDAJ, A., STEG, P.G., CANNON, C.P., KRUG-GOURLEY, S., WITTES, J., et al. 2010. Study design and rationale for the clinical outcomes of the STABILITY Trial (STabilization of Atherosclerotic plaque By Initiation of darapladib TherapY) comparing darapladib versus placebo in patients with coronary heart disease. Am Heart J 2010; 160: 655-661. ISSN 0002-8703.

WEINTRAUB, H.S. 2008. Identifying the Vulnerable Patient with Rupture - Prone Plaque. Am. J. Cardiol. Suppl., 2008, 101, p. 3–10. ISSN 0002-9149.

ZALEVSKI, A., MACHPEE, C., NELSON, J. J. 2005. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ a potential therapeutic target for atherosclerosis. Curr Drug Targets Cardiovasc Heamatol Disord, 2005; 5: 527-532. ISSN 1568-0061.

Použité skratky

BMI	Body Mass Index
CAD	koronárna arteriálna choroba
CHD	KORONÁRNA SRDCOVÁ CHOROBA
CMP	CIEVNA MOZGOVÁ PRÍHODA
CRP	C-REAKTÍVNY PROTEÍN
HDL	HIGH-DENSITY LIPOPROTEIN
hs-CRP	HIGH-SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN
iCMP	ischemická cievna mozgová príhoda
IM	infarkt myokardu
LDL	LOW-DENSITY LIPOPROTEIN
LP-PLA ₂	fosfolipáza A ₂ asociovaná s lipoproteinmi
PAF-AH	acetylohydroláza aktivačného faktora krvných doštičiek
PLA	fosfolipázy A
PLB	fosfolipázy B

PLC	fosfolipáza C
PLD	fosfolipáza D
PLA2	fosfolipáza A ₂
PUFA	polynenasýtené mastné kyseliny
sn-1	miesto acylhydrolázy s odštiepením acylovej skupinu (PLA1)
sn-2	miesto acylhydrolázy s odštiepením acylovej skupinu (PLA2)
WOSCOP	West of Scotland Coronary Prevention Study

Práca je podporená projektom EU ITMS 26220220099

The study is supported by the European Union project ITMS 26220220099

Kontaktné adresy autorov:

Recenzované/ Reviewed: 7.4.2015

MUDr. Libor Danihel, PhD.

Klinika diagnostickej a intervenčnej radiológie, ÚVN-FN Ružomberok

gen. M. Vesela 21

03401 Ružomberok

MUDr. Štefan Madarász, PhD.

UCM

IFBLR Piešťany

Rázusova 14

921 01 Piešťany

e-mail: madaraszs@gmail.com