

## SIGNIFICANCE OF DETERMINATION OF LIPOPROTEIN-ASSOCIATED PHOSPHOLIPASE A2 IN PATIENTS WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

### ZNAČAJ ODREĐIVANJA FOSFOLIPAZE A2 UDRUŽENE SA LIPOPROTEINOM KOD PACIJENATA SA ANTIFOSFOLIPIDNIM SINDROMOM

Marija Lević<sup>1</sup>, Jelena Pavić<sup>1</sup>, Marija Sarić Matutinović<sup>2</sup>, Neda Milinković<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet, Beograd, Srbija

<sup>2</sup> Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet, Katedra za medicinsku biohemiju, Beograd, Srbija

**Correspondence:** marijalevic7@gmail.com

#### Abstract

**Introduction:** Lipoprotein-associated Phospholipase A2 (Lp-PLA2) is an essential mediator of inflammation, which has a vital role in inflammatory diseases of the vascular system. It has a significant role in the occurrence of thrombosis, the main manifestation of antiphospholipid syndrome.

**Aim:** To investigate the values of Lp-PLA2 in patients with antiphospholipid syndrome (APS) regarding the distribution of all data, age, gender, disease duration, and type of disease.

**Material and methods:** This experimental work analyzed samples of 74 patients diagnosed with APS. Concentrations of Lp-PLA2 were determined by ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) method.

**Results:** The activity of Lp-PLA2 was higher than the recommended referent values. There is no significant difference in the values of Lp-PLA2 concerning patients' age, gender, disease duration, and type of disease ( $p > 0,05$ ). There was a statistically significant correlation between the patients' age and the disease duration ( $\rho = 0.359$ ;  $p = 0.002$ ).

**Conclusion:** Elevated values of Lp-PLA2, so as the correlation between the years of age and duration of APS can be important information to doctors in the appropriate treatment of these patients. It is up to future prospective studies to confirm the significance of Lp-PLA2 determination in patients with APS.

#### Keywords:

Lp-PLA2,  
APS,  
inflammation,  
SLE

## Sažetak

**Uvod:** Fosfolipaza A2 udružena sa lipoproteinom (Lp-PLA2) predstavlja medijator inflamacije koji ima značajnu ulogu u inflamatornim bolestima vaskularnog sistema. Igra važnu ulogu u nastanku tromboze, glavne manifestacije antifosfolipidnog sindroma (APS).

**Cilj:** Ispitati vrednosti Lp-PLA2 kod pacijenata sa APS-om u odnosu na raspodelu ukupnih podataka, godine starosti, dužinu trajanja bolesti i tip bolesti.

**Materijal i metode:** U ovom eksperimentalnom radu analizirani su uzorci i statistički obrađeni podaci 74 pacijenta sa postavljenom dijagnozom APS-a. Koncentracije Lp-PLA2 određivane su ELISA (engl. *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) metodom.

**Rezultati:** Aktivnosti Lp-PLA2 su bile veće od preporučenih referentnih vrednosti. Ne postoji značajna razlika u vrednostima Lp-PLA2 u odnosu na godine starosti, dužinu trajanja bolesti i tip bolesti ispitanika ( $p > 0,05$ ). Dobijena je statistički značajna korelacija između godina starosti pacijenata i dužine trajanja bolesti u mesecima ( $\rho = 0,359$ ;  $p = 0,002$ ).

**Zaključak:** Povišena vrednost Lp-PLA2, kao i korelacija između godina starosti pacijenata sa APS-om i dužine trajanja bolesti može da bude značajna informacija zdravstvenim radnicima u sprovođenju adekvatnog lečenja ovih pacijenata. Ostaje da buduće dobro kontrolisane prospektivne studije potvrde značaj određivanja Lp-PLA2 kod pacijenata sa APS-om.

### Ključne reči:

Lp-PLA2,  
APS,  
inflamacija,  
sistemski eritemski  
lupus

## Uvod

Antifosfolipidni sindrom (APS) je poremećaj koji se karakteriše venskim i arterijskim trombozama i/ili komplikacijama trudnoće (pobačaj, smrt fetusa, prevremeni porođaj), udruženim sa prisustvom antifosfolipidnih antitela (aPL) (1). Antifosfolipidna antitela predstavljaju klasu antitela na anjonske fosfolipide membrana. Najveći klinički značaj imaju lupus antikoagulans (LA), antikardiolipinska antitela (aCL) i antitela usmerena na  $\beta 2$ -glikoprotein I ( $\alpha \beta 2$ GP-I). Brojna istraživanja utvrdila su da povišen nivo aCL IgG nosi najveći rizik od nastanka tromboza aktivacijom endotelnih ćelija i njihovom disfunkcijom (2).

Antifosfolipidni sindrom se može podeliti na primarni, koji nastaje kod bolesnika bez jasnih kliničkih znakova neke druge bolesti i sekundarni, koji može biti udružen sa različitim grupama patoloških stanja (3). Jedna trećina pacijenata sa APS-om doživi samo jedan trombozni događaj, druge dve trećine imaju rekurentne tromboze. Vreme između prvobitne pojave i recidiva može biti od nekoliko dana do nekoliko godina (4).

Arterijske tromboze su ređe od venskih i najčešće se karakterišu infarktomi ili ishemijom (4). Duboka venska tromboza donjih ekstremiteta je najčešća klinička manifestacija APS-a. (1). Za dijagnozu APS-a potreban je ispunjen najmanje jedan klinički (arterijska/venska tromboza i/ili komplikacije u trudnoći) i jedan laboratorijski kriterijum (LA, aCL, anti- $\beta 2$ GPI) (5).

Fosfolipaza A2 udružena sa lipoproteinom (Lp-PLA2) jedan je od glavnih inflamatornih molekula, koji se najviše produkuje tokom procesa diferencijacije monocita u makrofage i koji je uključen u patofiziološke mehanizme hroničnih inflamatornih bolesti, kao što je APS (6).

Fosfolipaza A2 je kalcijum nezavisan protein relativne molekulske mase od 45 kDA, koja se sastoji od 411 aminokiselinskih ostataka. Uglavnom se proizvodi u ćelijama, kao što su makrofagi, T-ćelije, limfociti i mastociti.

Utvrđeno je da je približno 80% Lp-PLA2 vezano za lipoproteine niske gustine (LDL), dok je ostalih 20% vezano za lipoproteine visoke gustine (HDL). Vezana i za lipoproteine veoma niske gustine (VLDL) i za lipoproteine srednje gustine (IDL), kao i za lipoprotein (a) [Lp(a)] (7). U zavisnosti od tipa lipoproteina sa kojim je povezana, može imati dvostruku ulogu u inflamatornom procesu: antiinflamatornu, antiaterogenu i antioksidativnu (HDL-Lp-PLA2) i proinflamatornu i proaterogenu (LDL-Lp-PLA2) (8).

Fosfolipaza A2 udružena sa lipoproteinom predstavlja važan medijator vaskularne inflamacije tako što reguliše metabolizam lipida u krvi. U poslednje vreme se veliki značaj pridaje njenoj ulozi u inflamatornim bolestima vaskularnog sistema, naročito u patogenezi ateroskleroze. Neuspeh organizma da se izbori sa patološkim imunskim odgovorom dovodi do narušavanja njegove homeostaze, što može dovesti do disfunkcije endotela i drugih štetnih promena. Disfunkcija endotela je ključna promena u organizmu koja dovodi do nastanka ateroskleroze (9).

Ova serin-lipaza hidrolizuje estarske veze oksidiranih fosfolipida na Sn-2 poziciji u LDL česticama, pri čemu nastaju snažni proinflamatorni i proaterogeni medijatori, oksidirana masna kiselina i lizofosfatidilholin. Proizvodi ove reakcije stimulišu ekspresiju adhezionih molekula i citokina od strane endotelih ćelija i makrofaga na nivou plaka. Monocitni hemoatranktni proteini privlače monocite koji marginiraju duž endotela i prijanjaju na njega u subendotelni prostor gde se aktiviraju u makrofage. U makrofagu se akumuliraju lipidi iz zahvaćenih lipoproteina, formirajući makrofage opterećene lipidima, poznate kao penaste ćelije, koje igraju ključnu ulogu u aterosklerozi (7). Lizofosfatidilholin učestvuje u proizvodnji reaktivnih vrsta kiseonika (ROS) i indukuje endotelnu sintazu azot-monoksida (eNOS), doprinoseći aterosklerozi. S druge strane, studije su pokazale da HDL-Lp-PLA2 smanjuje adhezivnost endotela i regrutovanje makrofaga u

subendotelni prostor (8). Ova fosfolipaza katalizuje hidrolizu acetil grupe na Sn-2 poziciji faktora aktivacije trombocita (PAF), koji igra značajnu ulogu u nastanku tromboze, koja je ujedno i glavna manifestacija APS-a (10).

Testiranje nivoa HDL-Lp-PLA2 pokazalo je da je on smanjen kod pacijenata sa kombinovanom hiperlipidemijom, primarnom hipertrigliceridemijom, predijabetesom i metaboličkim sindromom, dok je nivo LDL-Lp-PLA2 kod ovih pacijenata povišen (8). Primećeno je da simptomatski pacijenti sa prethodnim moždanim udarom pokazuju veće nivoe Lp-PLA2 i njegovih proizvoda u odnosu na asimptomatske pacijente (11). Istraživanja su pokazala da je nivo Lp-PLA2 povišen kod ispitanika sa visokom incidencijom kardiovaskularnih bolesti, naročito srčanom insuficijencijom. Zbog toga je Lp-PLA2 jedan od najperspektivnijih biomarkera ateroskleroze koji može biti koristan u proceni kardiovaskularnih bolesti kod asimptomatskih pacijenata. Mnoge epidemiološke studije su, međutim, dobile nedоследne rezultate o korišćenju ove lipaze u predviđanju toka ateroskleroze (8). Postojali su brojni pokušaji određivanja ovog parametra i u drugim autoimunskim bolestima (Sjogrenov sindrom, multipla skleroza) zbog njegovog inflamatornog potencijala, ključnog za njihov razvoj. Nezos i saradnici (6) istraživali su ulogu Lp-PLA2 u razvoju B-ćelijskog nehoćinskog limfoma, najteže komplikacije primarnog Sjogrenovog sindroma. U ovoj studiji su pokazali da je aktivnost serumske Lp-PLA2 značajno povišena kod pacijenata sa primarnim Sjogrenovim sindromom udruženim sa limfomom u odnosu na pacijente sa primarnim Sjogrenovim sindromom bez limfoma i kontrolnu populaciju. Na osnovu rezultata istraživanja donet je zaključak da aktivnost serumske Lp-PLA2 može biti novi biomarker i terapijski cilj za B-ćelijsku limfoproliferaciju u okviru Sjogrenovog sindroma (6).

## Cilj

Cilj ovog eksperimentalnog rada je bio da se ispita vrednosti Lp-PLA2 kod pacijenata sa APS-om. U tom smislu ispitivana je:

1. raspodela ukupnih podataka,
2. korelacija vrednosti u odnosu na godine starosti i dužinu trajanja bolesti,
3. poređenje vrednosti podeljene prema tipu bolesti.

---

## Materijal i metode

---

### Ispitanici

U ovom eksperimentalnom radu analizirani su serumu 74 pacijenta sa postavljenom dijagnozom primarnog, sekundarnog APS-a i sistemskim eritemskim lupusom (SLE), od kojih je 6 bilo muškog i 68 ženskog pola. Ispitanici su bili uglavnom srednjih godina sa prosečnom dužinom trajanja bolesti od 11 meseci i srednjom vrednošću Lp-PLA2 98,27 IU/mL.

### Metoda

Koncentracije Lp-PLA2 određivane su metodom enzimskog imunosorbentnog esaja (engl. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* - ELISA) u Laboratoriji za medicinsko-biohemijske analize Univerziteta u Beogradu - Farmaceutskog fakulteta. Upotrebljen je komercijalni test (Lp-PLA2) ELISA Kit, proizvođača *Cusabio*.

Enzimski imunosorbentni esej spada u enzimске imunoheмиjske metode koje se koriste za identifikaciju prisustva i koncentracije antigena ili antitela, pri čemu se kao obeleživači koriste enzimi, a kompleks antigen-antitelo (Ag-At) detektuje nakon reakcije enzima sa supstratom. Nastali obojeni proizvod se može dalje određivati spektrofotometrijski. Količina nastalog proizvoda je direktno proporcionalna koncentraciji antigena u uzorku. Kvantitativni imunoheмиjski test beziran na „sendvič“ imunoheмиjskom principu upotrebljen je za kvantitativno određivanje koncentracije Lp-PLA2.

### Postupak analize

Nakon odmrzavanja uzoraka vrši se njihovo centrifugiranje. Potrebno je pripremiti standarde, reagense i uzorke prema uputstvu. Standardi se pripremaju prema uputstvima proizvođača, serijskim razblaživanjem prethodno rekonstituisanog standardnog uzorka. Preporučuje se analiziranje uzoraka i standarda u duplikatu. Na mikrotitarsku ploču se dodaju standardi i uzorci, prekrivaju se folijom i inkubiraju. Prisutni Lp-PLA2 vezuje antitelo imobilisano za površinu čvrste faze, specifično za Lp-PLA2. Zatim se uklanja tečnost iz svakog bazenčića, bez ispiranja. Nakon uklanjanja nevezanih supstanci dodaje se antitelo obeleženo biotinom, specifično za Lp-PLA2. Prekriva se novom folijom i inkubira, nakon čega se vrši ispiranje puferom u tri ponavljanja. Nakon ispiranja dodaje se sekundarno antitelo obeleženo avidinom sa peroksidazom rena (HRP), prekriva se novom trakom i inkubira. Ispiranje se vrši u pet ponavljanja. Rastvor supstrata tetrametilbenzidina (TMB) dodaje se i inkubira zaštićeno od svetlosti, pri čemu se boja razvija proporcionalno količini vezane Lp-PLA2. Stvaranje boje se zaustavlja stop rastvorom, nakon čega se određuje njen intenzitet. Korišćenjem čitača mikrotitarske ploče meri se apsorbancija na 450 nm. Na osnovu izmerenih apsorbancija standarda konstruiše se kalibraciona kriva i preračunava koncentracija Lp-PLA2 iz uzorka. Za konstruisanje standardne krive korišćen je automatski softver *Rayto*.

### Statistička analiza

Raspodela podataka je ispitana Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Međusobna korelacija podataka je ispitana neparametarskom korelacionom analizom, izračunavanjem Spermanovog korelacionog koeficijenta. Slaganje podataka je ispitano neparametarskim Kruskal-Valisovim (*Kruskal-Wallis*) testom sa Man-Vitnijevim (*Mann-Whitney*) *post hoc* testom za podatke grupisane u

tri grupe. Statistički programi korišćeni za obradu podataka su SPSS 21.0 verzija (SPSS Inc.) i Microsoft Excel za Windows. Kao minimalni uslov za postojanje statistički značajnog slaganja, korelacije i raspodele smatrana je verovatnoća  $p < 0,05$ .

## Rezultati

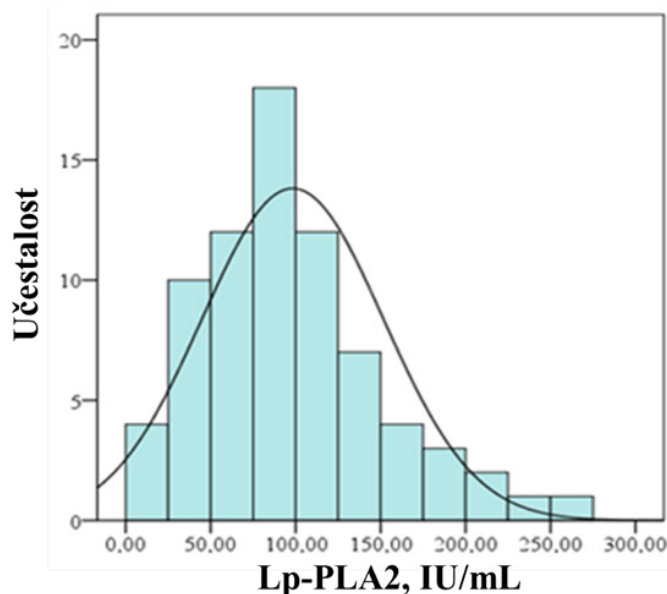
### Deskriptivna statistika

Demografski podaci pacijenata su prikazani tabelarno i grafički (**tabela 1** i **grafikon 1**). Od ukupno 74 pacijenta, 6 su bili muškog, a 68 ženskog pola. Ispitanici su bili srednjih godina, pri čemu je bilo više žena nego muškaraca, sa prosečnom dužinom trajanja bolesti od 11 meseci i srednjom vrednošću Lp-PLA2 od 98,3 IU/mL.

**Tabela 1.** Statistički podaci ispitivanih parametara.

Parametri	X ± Sd/Medijana (IQR)	p*
Starost, godine	49,8 ± 14,1	0,200
Dužina trajanja bolesti, meseci	10,5 (6 - 15)	0,038
Lp-PLA2, IU/mL	90,5 (64,7 - 124,3)	0,049

\*p < 0,05, statistički značajno odstupanje od normalne Gausove raspodele, X - srednja vrednost, Sd - standardna devijacija



**Grafikon 1.** Raspodela izmerenih vrednosti Lp-PLA2 kod ispitivanih pacijenata.

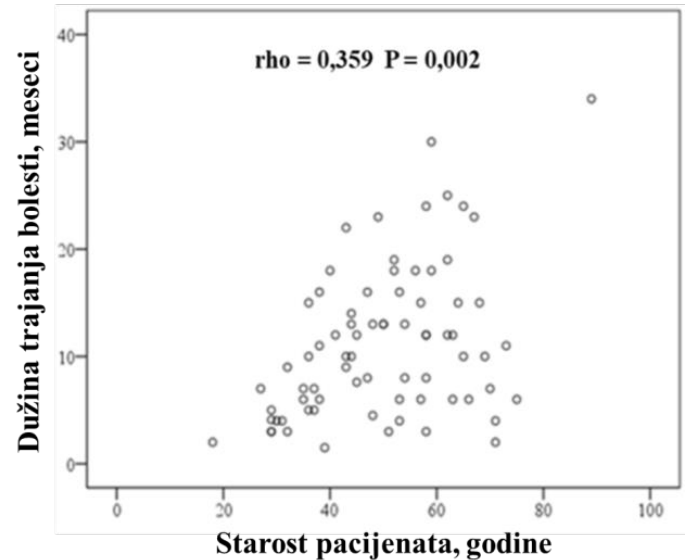
### Korelacija

U ovom radu je izračunat Spirmanov (Spearman) korelacioni koeficijent u cilju ispitivanja međusobne korelacije ispitivanih podataka. Dobijena je statistički značajna korelacija jedino između godina starosti pacijenata i dužine trajanja bolesti u mesecima ( $\rho = 0,359$ ,  $p = 0,002$ ) (**tabela 2** i **grafikon 2**).

**Tabela 2.** Korelaciona analiza ispitivanih parametara.

Parametar	rho	p*
Godine, vrednost Lp-PLA2, IU/mL	0,102	0,386
Dužina trajanja, vrednost Lp-PLA2, IU/mL	0,136	0,250

\*p < 0,05, statistički značajna korelacija, rho - Spirmanov koeficijent korelacije



**Grafikon 2.** Korelacija godina starosti pacijenata i dužine trajanja bolesti.

Podaci o godinama starosti i dužini trajanja bolesti podeljeni su prema medijani ispitivanih podataka. Utvrđeno je da se medijane vrednosti Lp-PLA2 u serumu ispitanika koji su imali < 50 godina ((38,0 (32,0 - 44,3) IU/mL)) nisu statistički značajno razlikovale u odnosu na ispitanike koji su imali > 50 godina ((79,6 (61,3 - 110,8) IU/mL)) ( $p = 0,226$ ) (**grafikon 3A**).

Utvrđeno je da nivo Lp-PLA2 u serumu nije bio značajno niži u grupi ispitanika kod kojih je bolest trajala < 10 meseci ( $92,2 \pm 45,4$  IU/mL) u odnosu na grupu ispitanika kod kojih je bolest trajala > 10 meseci ( $105,1 \pm 61,1$  IU/mL) ( $p = 0,304$ ) (**grafikon 3B**).

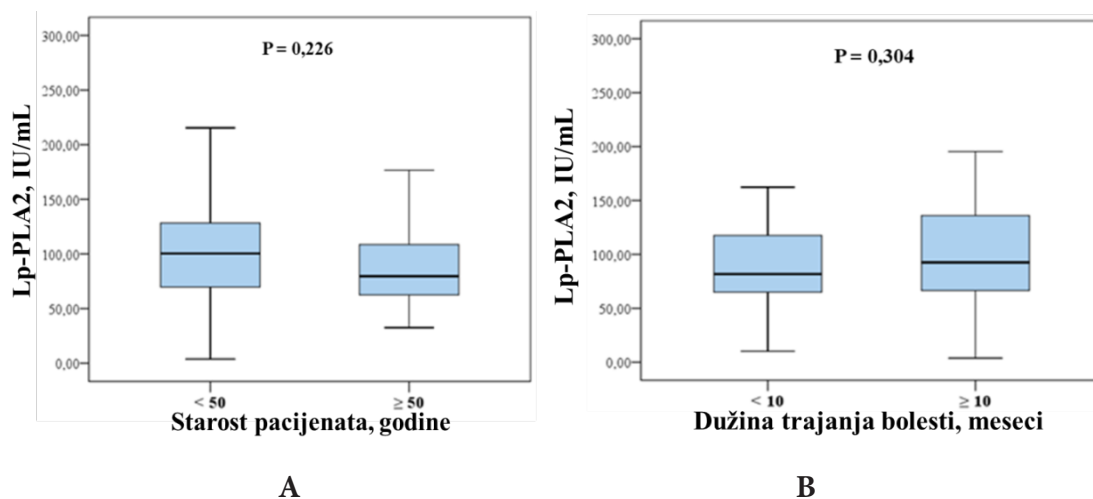
### Poređenje vrednosti u odnosu na dijagnozu bolesti

Utvrđeno je da u ispitivanoj grupi pacijenata nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima Lp-PLA2 prema vrsti APS-a: primarni APS 97,1 (68,9 - 140,03 IU/mL), sekundarni APS 97,98 (64,2 - 128,2 IU/mL), SLE 81,2 (49,6 - 99,9 IU/mL) (**grafikon 4**).

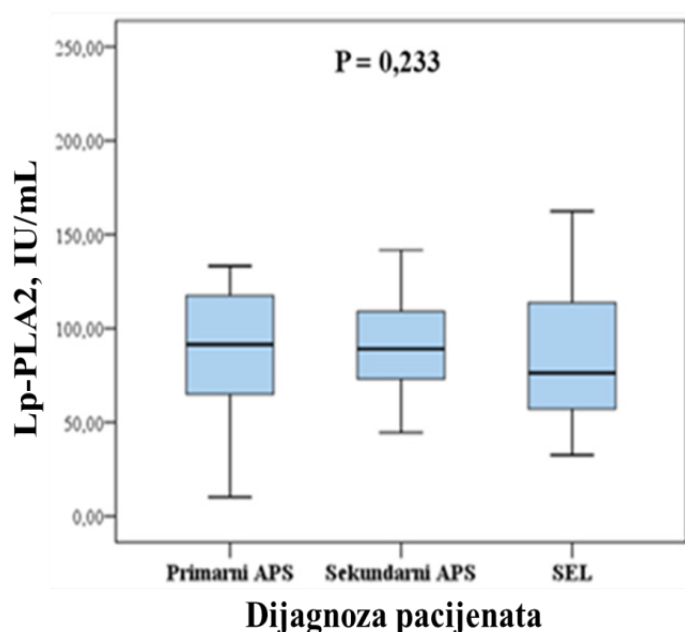
## Diskusija

Antifosfolipidni sindrom je najpre prepoznat po svom patofiziološkom potencijalu tokom trudnoće, ali je boljim upoznavanjem njegove prirode utvrđeno da mu je značaj u savremenoj medicini neuporedivo veći. Pravovremeno otkrivanje APS-a, s jedne strane, omogućava sprečavanje komplikacija, a s druge strane, APS može biti samo prateći događaj drugih bolesti (3).





Grafikon 3. Vrednosti Lp-PLA2 podeljene prema A, godinama starosti pacijenata; B, dužini trajanja bolesti.



Grafikon 4. Raspodela vrednosti Lp-PLA2 u odnosu na kategoriju dijagnoze pacijenata.

Procenat mortaliteta i morbiditeta kod pacijenata sa APS-om je i dalje značajan uprkos trenutnom lečenju (uglavnom oralnim antikoagulansima), stoga je imperativ povećati napore u određivanju optimalnih prognostičkih markera u cilju sprečavanja komplikacija APS-a (12). Do danas postoji veliki broj dokaza, izvedenih iz prospektivnih studija, koji govore o vezi između Lp-PLA2 i APS-a (11). Na osnovu dosadašnjih ispitivanja procenjeno je da je Lp-PLA2 novi inflamatorni biomarker koji predviđa rizik od kardiovaskularnih bolesti i tromboza, nezavisan od učestalih (LDL-C, krvni pritisak, pušenje) i novih (C-reaktivni protein, CRP) faktora rizika (13). Studije koje su ispitivale vrednosti Lp-PLA2 uglavnom su analizirale populacije sa specifičnim stanjima, a svega nekoliko je ispitivalo vrednosti ovog enzima u zdravoj populaciji (14, 15).

Centralno patofiziološko mesto u razvoju APS-a zauzimaju oštećenja posredovana antifosfolipidnim antitelima. Antifosfolipidna antitela stupaju u interakciju sa komponentama hemostaznog sistema, čime se menja njihova funkcija, što dovodi do poremećaja procesa hemostaze. U

najvećem broju slučajeva dolazi do dominacije prokoagulantnog sistema sa posledičnim nastankom tromboza (3). Lipoprotein niske gustine se vezuje za domen V dimer-nog  $\beta$ 2-GPI i postaje meta antifosfolipidnih antitela, anti- $\beta$ 2GP-I. Ova antitela smanjuju aktivnost paraoksonaze, što dovodi do pojačane oksidacije LDL-a (17). Fosfolipaza A2 udružena sa lipoproteinom hidrolizuje estarske veze oksidiranih fosfolipida na Sn-2 poziciji u LDL česticama, pri čemu nastaju snažni proinflamatorni i proaterogeni medijatori (7). U ovom smislu, Fabris i saradnici su ispitali aktivnost lipaze kod anti- $\beta$ 2GPI pozitivnih pacijenata i zaključili da postoji pozitivna korelacija između ova dva parametra. Ova povezanost se može objasniti činjenicom da su IgG anti- $\beta$ 2GPI antitela sposobna da prepoznaju stabilan kompleks između oksidiranih LDL i  $\beta$ 2GPI, olakšavajući tako formiranje penastih ćelija dobijenih iz makrofaga kod pacijenata sa APS-om (17).

Troter i saradnici (18) su ispitali povezanost između aktivnosti Lp-PLA2 i razvoja multiple skleroze. Pored uloge u razgradnji mijelina, ovaj enzim deaciluje lipid 654 i lipid 430. Ovi lipidi aktiviraju receptor sličan Tolu 2 (engl. *Toll-like receptor 2 - TLR2*), što dovodi do nastanka inflamacije. Razmatrana je sposobnost lipaze da prevede fosfolipide u arahidonsku kiselinu i lizofosfatidilholin (LPC), od kojih nastaju proinflamatorni medijatori, prostaglandini i leukotrijeni. Donet je zaključak da inflamacija može potencijalno doprineti nastanku multiple skleroze s obzirom na to da je LPC izazvao demijelinizaciju aksona u eksperimentu sa miševima. Iako postoje pretpostavke o ulozi ove serin-proteaze u inflamaciji u autoimunskim bolestima kod ljudi, ova studija nije sa sigurnošću to i potvrdila (18).

Različite studije su pokazale da je aktivnost Lp-PLA2 veća kod muškaraca nego kod žena (11). Ovakva saznanja mogu biti posledica sposobnosti estrogena da smanji ekspresiju Lp-PLA2. Terapija zamenom estrogena može značajno da smanji aktivnost Lp-PLA2 kod zdravih žena u postmenopauzi, dok primena steroida sa aktivnošću sličnoj progesteronu povećava aktivnost Lp-PLA2 (11). U ovoj studiji, na osnovu dobijenih rezultata, nije dobijena statistički značajna razlika u odnosu na pol ispitanika. Ovakav ishod bi se mogao opravdati činjenicom da nije bila ravnomerna raspodela pacijenata prema polu, ali i raspodela

prema starosti ženskih osoba. Značajan uticaj su imali i hormonski status ispitanica i ulazak u postmenopauzu.

Prema rezultatima ispitivanja različitih studija ustanovljeno je da je veća aktivnost Lp-PLA2 povezana sa rizikom od kardiovaskularnih bolesti u sledećim podgrupama: starost < 60 godina, procenat muških pojedinaca > 50% i praćenje < 10 godina (14). Rezultati ove studije nisu pokazali značajnu razliku u odnosu na starost ispitanika, ali je granična starost u ovom ispitivanju bila 50 godina. Takođe, u ovoj studiji dobijene su vrednosti Lp-PLA2 veće od preporučenih za ovaj enzim. To bi moglo ukazati na značaj određivanja ove serin-proteaze kod APS-a, ali dobijeni rezultati, prema kojima nije ustanovljena razlika prema polu, godinama starosti i tipu bolesti, ukazuju da nije značajna za dalju klasifikaciju pacijenata prema tipu APS-a. Rezultati ove studije su, međutim, pokazali pozitivnu korelaciju između dužine trajanja bolesti i starosti pacijenata. Iako je ova korelacija očekivana, ona pruža kliničarima značajan uvid u stanje starijih pacijenata, te ukazuje da bi trebalo posvetiti posebnu pažnju ovoj populaciji. U ovom ispitivanju nije uočena značajna razlika između vrednosti Lp-PLA2 kod pacijenata sa primarnim APS-om, sekundarnim APS-om i SLE.

### Ograničenja

Ova studija je imala ograničen broj ispitanika, zbog čega nije uočena značajna razlika ispitivanih vrednosti Lp-PLA2 u odnosu na definisane grupe. Značajan uticaj je imala i činjenica da nisu analizirani drugi parametri inflamacije, kao ni parametri lipidnog statusa koji bi dali sveobuhvatnije zaključke. Zbog nedovoljnog broja dostupnih podataka nije ispitana promena aktivnosti Lp-PLA2 u vremenu kod ovih pacijenata. Nije bilo podataka o eventualno prisutnoj terapiji, kao ni pridruženim drugim bolestima koje bi mogle da budu od značaja u interpretaciji rezultata. Nedostatak ove studije je i odsustvo kontrolne grupe, te nemogućnost upoređivanja dobijenih rezultata sa vrednostima Lp-PLA2 kod zdrave populacije, iako su dobijene vrednosti bile veće od preporučenih.

### Zaključak

Dobijene povišene vrednosti Lp-PLA2 i značajna korelacija godina starosti i dužine trajanja bolesti mogu da budu značajna informacija kliničarima u sprovođenju adekvatnog lečenja ovih pacijenata. Međutim, kako nivo i aktivnost Lp-PLA2 mogu biti direktno povezani sa negativnim ishodom kardiovaskularnih bolesti, ovaj parametar može biti koristan kao marker vaskularne inflamatorne aktivnosti, ali i kao prognostički biomarker za razvoj budućih kardiovaskularnih događaja. Ostaje da buduće dobro kontrolisane prospektivne studije potvrde značaj određivanja Lp-PLA2 kod pacijenata sa APS-om.

### Literatura

1. Pons-Estel GJ, Andreoli L, Scanzi F, Cervera R, Tincani A. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2017; (76):10-20.
2. Đoković A, Stojanović Lj. Kardiološke manifestacije u antifosfolipidnom sindromu – pregled literature. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo.* 2015; 134(5-6):346-53.
3. Đukić S, Anđelković N, Đurđević B, Sretenović S, Necin-Jovanović Z, Đukić A, et al. Antifosfolipidni sindrom: Kliničko stanje koje se nedovoljno često prepoznaje. *Medicinski časopis.* 2008; 1:48-56.
4. Bećarević M, Majkić Singh N. Potencijalni pokazatelji arterijskih i/ili venskih tromboza i njihovih komplikacija u primarnom antifosfolipidnom sindromu. *JMB.* 2007; 26(4):259-68.
5. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet.* 2010; 376(9751):1498-509.
6. Nezos A, Skarlis C, Psarrou A, Markakis K, Garantziotis P, Papanikolaou A, et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2: A Novel Contributor in Sjögren's Syndrome-Related Lymphoma. *Front Immunol.* 2021;12:683623.
7. Lerman A, McConnell JP. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2: A Risk Marker or a Risk Factor. *Am J Cardiol.* 2008; 101(12A):11F-22F.
8. Bargieł W, Cierpiszewska K, Maruszczak K, Pakuła A, Szwankowska D, Wrzesińska A, et al. Recognized and Potentially New Biomarkers-Their Role in Diagnosis and Prognosis of Cardiovascular Disease. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(7):701.
9. Huang F, Wang K, Shen J. Lipoprotein-associated phospholipase A2: The story continues. *Med Res Rev.* 2020;40(1):79-134.
10. Nikolaou A, Kokotou MG, Vasilakaki S, Kokotos G. Small-molecule inhibitors as potential therapeutics and as tools to understand the role of phospholipases A2. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2019;1864(6):941-56.
11. Vittos O, Toana B, Vittos A, Moldoveanu E. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2): a review of its role and significance as a cardiovascular biomarker. *Biomarkers.* 2012;17(4):289-302.
12. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2017; 151:S43-7.
13. Li D, Wei W, Ran X, Yu J, Li H, Zhao L, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risks of coronary heart disease and ischemic stroke in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2017; 471:38-45.
14. De Stefano A, Mannucci L, Massoud R, Bernardini S, Cortese C. Performance characteristics of lipoprotein-associated phospholipase A2 activity assay on the Dimension Vista analyser and preliminary study of a healthy Italian population. *Biochem Med.* 2017; 27(3):030701.
15. Feng LM, Feng GF, Chen Y. Evaluation of lipoprotein-associated Phospholipase A2 in Healthy Chinese Han Adult Serum. *Lipids Health Dis.* 2014; 13(1):6.
16. Green D. Pathophysiology of Antiphospholipid Syndrome. *Thromb Haemost.* 2021; 122(7):1085-95.
17. Fabris M, Cifù A, Pistis C, Siega-Ducaton M, Fontana DE, Giacomello R, et al. Exploring the plasmatic platelet-activating factor acetylhydrolase activity in patients with anti-phospholipid antibodies. *Auto Immun Highlights.* 2017; 8(1):5.
18. Trotter A, Anstadt E, Clark R, Nichols F, Dwivedi A, Aung K, et al. The Role of Phospholipase A2 in Multiple Sclerosis. A Systematic Review and Meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2018; 27:206-13.