

# Lipoproteina(a): nuovo parametro nella valutazione del rischio cardiovascolare globale e in quello residuo?

Lipoprotein(a): a new parameter for the assessment of global and residual cardiovascular risk?

Laura Ermini<sup>1</sup>, Silvia Morisi<sup>1</sup>, Giuliano Ermini<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SIMG Modena, <sup>2</sup>SIMG Bologna



## Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

## How to cite this article:

Lipoproteina(a): nuovo parametro nella valutazione del rischio cardiovascolare globale e in quello residuo? Rivista SIMG 2025; 32 (01):16-18.

© Copyright by Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie.



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

La lipoproteina(a) (Lp(a)) è una molecola, scoperta nel 1963, formata dalla apolipoproteina B - una lipoproteina ricca di lipidi presente anche nel colesterolo LDL - e dall'apolipoproteina A (apo(a)). La presenza di quest'ultima differenzia la Lp(a) dalla LDL ed è geneticamente codificata da un gene identificato con la sigla LPA.

## LP(A) NELLO SVILUPPO DELL'ATEROSCLEROSI

La Lp(a) è il vettore preferenziale di fosfolipidi ossidati (OxPL) che modificano le proprietà delle cellule endoteliali, sviluppano cellule muscolari lisce, attirano monociti e macrofagi e, tramite citochine e molecole di adesione rilasciate, innescano processi infiammatori e calcificazione della parete vasale. Inoltre, l'apo(a) contenuta nella Lp(a) ha una struttura simile al plasminogeno ed entrando in competizione con questo ed ostacolando la fibrinolisi agisce come fattore pro-coagulante<sup>1</sup>. La combinazione di questi meccanismi, comunque complessi e ancora non del tutto chiariti, favorisce la formazione, lo sviluppo e la vulnerabilità della placca aterosclerotica ed il conseguente rischio di trombosi. Tutto ciò associa questa lipoproteina allo sviluppo della malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD). Studi recenti hanno evidenziato anche un legame tra livelli elevati di Lp(a), la calcificazione della valvola aortica e la sua progressione a stenosi valvolare calcifica<sup>2</sup>.

I livelli plasmatici di Lp(a) variano ampiamente da <1 a >200 mg/dL nella popolazione generale, aumentano molto presto dopo la nascita e raggiungono una concentrazione costante dopo pochi mesi e che rimane relativamente stabile per tutta la vita<sup>3</sup>. Esistono differenze nei livelli plasmatici di Lp(a) tra diverse popolazioni; infatti, la Lp(a) è mediamente più bassa nelle persone di etnia caucasica e più alta in quelle di origine africana<sup>4</sup>. Si stima che circa il 20% della popolazione abbia concentrazioni plasmatiche >50 mg/dL, livelli collegati ad un aumentato rischio sia di eventi cardiovascolari maggiori (MACE: IM, ictus, morte CV) che di eventi vascolari che coinvolgono gli arti (amputazioni, rivascolarizzazioni arteriose)<sup>1,5</sup>.

## FATTORE DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE INDIPENDENTE

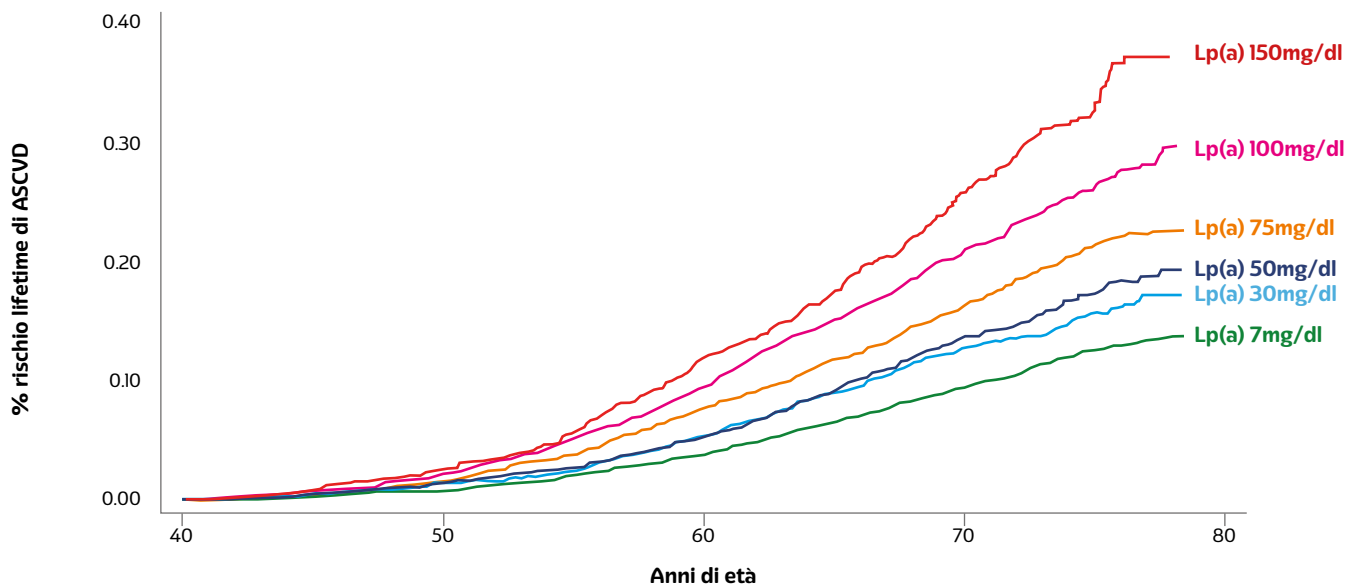
La Lp(a) non rientra fra i fattori "classici" che contribuiscono al calcolo probabilistico del rischio cardiovascolare nei soggetti apparentemente sani senza evidenze di ASCVD (attualmente in Europa Score, Score2, Score2-OP e Score2-Diabetes); tuttavia è considerata un fattore di rischio indipendente.

Questo significa che può moltiplicare il rischio calcolato di sviluppare malattie cardiovascolari (CVD) indipendentemente da altri fattori di rischio tradizionali come colesterolo LDL, ipertensione o diabete.

Questo è il motivo per cui è importante considerarla nella valutazione del Rischio Residuo, termine che fa riferimento alla probabilità di incorrere in un evento avverso cardiovascolare maggiore, nonostante la terapia ottimale comportamentale e/o farmacologica basata sulle linee guida (GDMT: guideline-directed medical therapy) e il controllo adeguato dei determinanti del rischio presenti nel singolo paziente, in modo particolare i livelli di LDL-colesterolo definiti dalle linee guida in base alle varie categorie di rischio. Poiché oltre il 90% dei livelli circolanti di Lp(a) sono geneticamente determinati, gli stili di vita, le condizioni fisiche e ambientali hanno un effetto limitato sulle sue concentrazioni. Secondo le "Linee guida ESC/EAS 2016 per la gestione delle dislipidemie", le concentrazioni di Lp(a) dovrebbero essere sottoposte a screening in casi selezionati per la riclassificazione di soggetti a rischio borderline (classe di raccomandazione IIa: deve essere preso in considerazione)<sup>6</sup>. I valori sierici di Lp(a) considerati normali devono essere inferiori a 50mg/dL; valori ≥ 150mg/dL comportano una moltiplicazione del rischio globale di circa 3 volte per qualunque categoria di rischio calcolata in base ai fattori di rischio tradizionali<sup>7</sup>. La **Figura 1** mostra come all'aumento dei valori plasmatici di Lp(a) aumenti la probabilità di incorrere durante la vita in un evento cardiovascolare maggiore (MACE)<sup>7</sup>.

## INDICAZIONI CLINICHE AL DOSAGGIO DELLA LP(A)

La Lp(a) dovrebbe essere misurata almeno una volta nella vita in tutte le persone, preferibilmente alla pri-



**Figura 1** - Rischio di eventi cardiovascolari maggiori calcolato sull'intera durata della vita al crescere dei valori di Lp(a)<sup>7</sup>

ma indagine del profilo lipidico; misure ripetute non sono necessarie dal momento che è sostanzialmente stabile nel tempo<sup>7</sup>.

Lo screening per la valutazione della Lp(a) andrebbe particolarmente effettuato<sup>6</sup> nelle persone con:

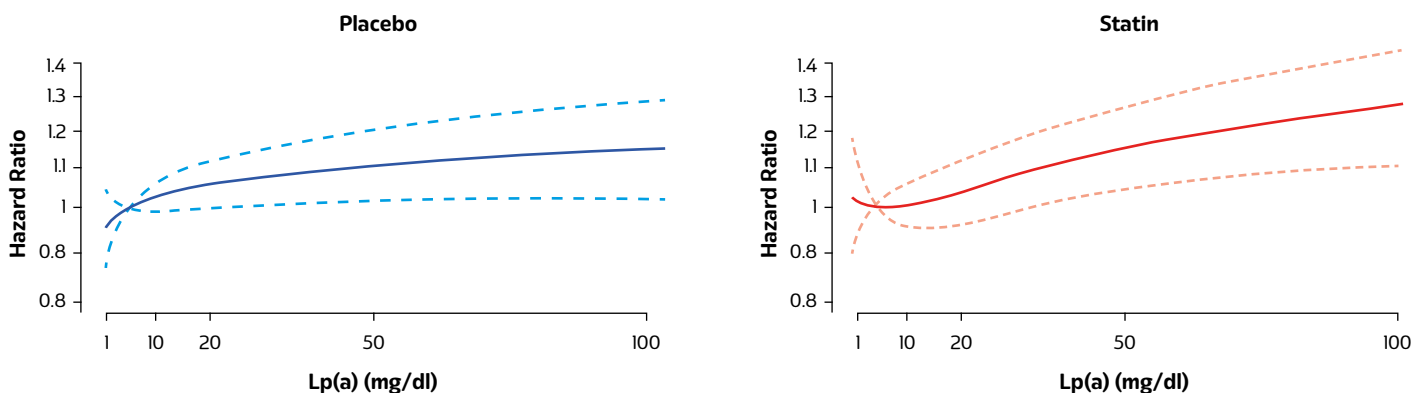
- Malattia cardiovascolare prematura (prima dei 55 anni negli uomini e dei 65 nelle donne)
- Ipercolesterolemia familiare o altre forme genetiche di dislipidemia
- Malattia cardiovascolare ricorrente nonostante valori di colesterolo LDL ottimali
- Rischio calcolato secondo le Linee Guida ESC SCORE2  $\geq 2,5\%$  (per età <50),  $\geq 5\%$  (per età 50-69)
- Anamnesi familiare di malattia cardiovascolare prematura e/o di

valori plasmatici di Lp(a) elevati ( $\geq 50$  mg/dL)

- Stenosi calcifica della valvola aortica

#### TERAPIE ATTUALI E DEL PROSSIMO FUTURO

La Lp(A), pur dovendo essere considerata un fattore di rischio indipendente, non ha al momento terapie valide ed approvate specificamente che possano ridurre la concentrazione plasmatica. Le strategie attuali, evidenziate dalla **Tabella 1**, si concentrano sull'uso più aggressivo di statine, ezetimibe ed inibitori del PCSK9 per provare a ridurre maggiormente il rischio collegato al colesterolo-LDL. Le statine, di qualsiasi tipo e dosaggio, non hanno un effetto superiore al placebo in caso di Lp(a) elevata (come si evince dalla **Figura 2**), ma il loro ruolo nel ridurre il rischio CV rimane tuttavia cruciale



**Figura 2** - Associazione fra i livelli di Lp(a) e rischio di ASCVD (HR) nei bracci placebo e terapia con statina<sup>8</sup>

e il loro utilizzo deve essere incrementato nei pazienti con Lp(a) elevata. Gli inibitori del PCSK9 non sono particolarmente efficaci anche se possono comunque ridurla del 30% circa<sup>8</sup>. Il trattamento sicuramente più efficace ed attualmente disponibile per abbassare la concentrazione di Lp(a) è l'afesi plasmatica, operazione che viene normalmente eseguita ogni 2 settimane dal momento che i livelli di Lp(a) ritornano alti come prima dopo questo intervallo<sup>9</sup>. Oggi lo sviluppo di terapie volte ad abbassare significativamente le concentrazioni di Lp(a) viene svolto essenzialmente in campo genetico. Attualmente sono in corso sperimentazioni con farmaci facenti parte degli oligonucleotidi antisense (ASO) (frammenti di DNA o RNA sintetici progettati per modulare l'espressione genica) che inibiscono il mRNA dell'apo(a). Il primo farmaco in arrivo, il cui nome farmaceutico è Pelacarsen, di cui è in corso lo studio clinico di fase clinica 3, va iniettato sottocute e viene captato dagli epatociti dove si lega al apo(a)-mRNA causandone la rottura e così inibendo la sintesi dell'apo(a). Tramite questo meccanismo la Lp(a) plasmatica si riduce di circa l'80%<sup>10</sup>. Sono in corso studi di fase clinica 2 (olpasiran) e fase clinica 1 (SLN360) di altri farmaci con effetto riduttivo maggiore (fino al 90%) e con un'azione leggermente diversa, ma pur sempre in ambito genetico.

## Bibliografia

- Lampas S, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic diseases: from pathophysiology to diagnosis and treatment. *Molecules* 2023;28:969.
- Zheng KH, et al. Lipoprotein(a) and oxidized phospholipids promote valve calcification in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2150-62.
- Strandkjaer N, et al. Lipoprotein(a) levels at birth and in early childhood: The COMPARE study. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:324-35.
- Simony SB, et al. Sex differences of lipoprotein(a) levels and associated risk of morbidity and mortality by age: The Copenhagen General Population Study. *Atherosclerosis* 2022;355:76-82.
- Guédon AF, et al. Association of Lipoprotein(a) levels with incidence of major adverse limb events. *JAMA Network Open* 2022;5:e2245720.
- Catapano AL, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37: 2999-3058.
- Kronenberg F, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J* 2022;43:3925-46.
- Bhatia HS, et al. Independence of Lipoprotein(a) and low-density lipoprotein cholesterol-mediated cardiovascular risk: a participant-level meta-analysis. *Circulation* 2024;150:00.
- Reyes-Soffer G, et al. Lipoprotein(a): a genetically determined, causal, and prevalent risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2022;1: e48-e60.
- Graham MJ, et al. Antisense inhibition of apolipoprotein (a) to lower plasma lipoprotein (a) levels in humans. *J Lipid Res* 2016;57:340-51

**Tabella 1 - Trattamenti attualmente consigliati in prevenzione CV in base ai valori plasmatici di Lp(a)<sup>7</sup>**

% Rischio CV SCORE		Concentrazione plasmatica Lp(a) mg/dl					
		< 10	da 10 a < 30	da 30 a < 49	da 50 a < 75	da 75 a < 100	≥ 100
Prevenzione primaria	< 1 basso rischio	Consigli stili di vita	Consigli stili di vita	Consigli stili di vita	Consigli stili di vita	Consigli stili di vita, valutare terapie (LDL, PA, glicemia)	Consigli stili di vita e terapie (LDL, PA, glicemia)
	≥ 1 a < 5 rischio moderato	Consigli stili di vita	Consigli stili di vita	Consigli stili di vita	Consigli stili di vita, valutare terapie (LDL, PA, glicemia)	Consigli stili di vita, valutare terapie (LDL, PA, glicemia)	Consigli stili di vita e terapie (LDL, PA, glicemia)
	≥ 5 a < 10 rischio alto	Consigli stili di vita	Consigli stili di vita	Consigli stili di vita, valutare terapie (LDL, PA, glicemia)	Consigli stili di vita e terapie (LDL, PA, glicemia)	Consigli stili di vita e terapie (LDL, PA, glicemia)	Consigli stili di vita e terapie (LDL, PA, glicemia)
	≥ 10 rischio molto alto	Consigli stili di vita	Consigli stili di vita, valutare terapie (LDL, PA, glicemia)	Consigli stili di vita e terapie (LDL, PA, glicemia)	Consigli stili di vita e terapie (LDL più basso, PA, glicemia)	Consigli stili di vita e terapie (LDL più basso, PA, glicemia)	Consigli stili di vita e terapie (LDL più basso, PA, glicemia)
Prev. secondaria	rischio molto alto	Consigli stili di vita e terapie (LDL, PA, glicemia)	Consigli stili di vita e terapie (LDL più basso, PA, glicemia)	Consigli stili di vita e terapie (LDL più basso, PA, glicemia)	Consigli stili di vita e terapie (LDL più basso, PA, glicemia)	Consigli stili di vita e terapie (LDL più basso, PA, glicemia)	Consigli stili di vita e terapie (LDL più basso, PA, glicemia)