



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE

Facoltà di Medicina e Chirurgia
Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**ASSOCIAZIONE FRA I LIVELLI DI Lp(a) E
DANNO D'ORGANO VASCOLARE IN UNA
POPOLAZIONE IPERTESA**

Relatore: Chiar.mo

Prof. Riccardo Sarzani

Tesi di laurea di:

Martina Mestichelli

Correlatore: Chiar.mo

Dott. Francesco Spannella

A.A. 2022/2023

SOMMARIO

1. IPERTENSIONE ARTERIOSA	3
1.1 Definizione ed eziologia	3
1.2 Epidemiologia	5
1.3 Ipertensione arteriosa e rischio cardiovascolare	6
2.DISLIPIDEMIE.....	8
2.1 Introduzione	8
2.2 Definizione e classificazione.....	10
2.3 Epidemiologia.....	13
2.4 Management.....	16
3. LP(a).....	21
3.1 Definizione.....	21
3.2 Epidemiologia.....	22
3.3 Lp(a) e rischio cardiovascolare.....	23
4. DISLIPIDEMIE E DANNO D'ORGANO IN SOGGETTI IPERTESI.....	26
4.1 Dislipidemia nel soggetto iperteso.....	26
4.2 Eziopatologia del danno d'organo.....	27
4.3 Danno d'organo vascolare	30
4.4 Ruolo dell' Lp(a) nel danno d'organo vascolare	35
5. INTRODUZIONE.....	39

6. MATERIALI E METODI.....	41
6.1 Popolazione in esame.....	41
6.2 Valutazione del profilo lipidico e della Lp(a)	42
6.3 Analisi statistica	43
7. RISULTATI.....	44
7.1 Caratteristiche della popolazione.....	44
7.2 Caratteristiche della popolazione in base ai valori di Lp(a).....	48
7.3 Associazione tra Lp(a) e danno d'organo vascolare.....	51
8. DISCUSSIONE.....	53
9.CONCLUSIONI.....	54

PARTE INTRODUTTIVA

1. IPERTENSIONE ARTERIOSA

1.1 Definizione ed eziologia

La European Society of Cardiology (ESC) e l'European Society of Hypertension (ESH) hanno definito, nelle linee guida pubblicate nel 2018, l'ipertensione arteriosa come un aumento persistente della pressione sistolica ambulatoriale ≥ 140 e/o della pressione diastolica ≥ 90 mmHg, che equivale a una media ABPM (monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa) nelle 24 ore di $\geq 130/80$ mmHg o una media HBPM (monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa) di $\geq 135/85$ mmHg. (1)

Le linee guida classificano l'ipertensione arteriosa in gradi di gravità crescente in base ai valori pressori rilevati ambulatorialmente:

- IA di grado 1: SBP = 140 – 159 mmHg e/o DBP = 90 – 99 mmHg
- IA di grado 2: SBP = 160 – 179 mmHg e/o DBP = 100 – 109 mmHg
- IA di grado 3: SBP ≥ 180 mmHg e/o DBP ≥ 110 mmHg
- IA sistolica isolata: SBP ≥ 140 mmHg e DBP < 90 mmHg

Viene proposta inoltre una differenziazione anche dei valori pressori inferiori a quelli necessari per porre diagnosi di ipertensione arteriosa, in modo da individuare, anche nella popolazione non considerata ipertesa, categorie di rischio crescenti per valori pressori maggiori:

- Ottimale SBP: < 120 mmHg e DBP < 80 mmHg.
- Normale: SBP = 120 – 129 mmHg e/o DBP = 80 – 84 mmHg
- Normale/Alta: SBP = 130 – 139 mmHg e/o DBP = 85 – 89 mmHg

Le attuali Linee Guida ESH del 2021 sulla misurazione della pressione arteriosa raccomandano l'impiego sia dell'ABPM che dell'HBPM per individuare condizioni particolari, cioè sottotipi di ipertensione difficilmente individuabili alla sola misurazione ambulatoriale quali: ipertensione da camice bianco (WCH), ipertensione mascherata (MH), ipertensione resistente. (2)

L'ipertensione da camice bianco si ha quando si riscontra una PA elevata, non trattata, in ambulatorio, ma una PA normale se misurata con ABPM, HBPM o entrambi. L' "effetto camice bianco" sta ad indicare proprio questa differenza di pressione arteriosa misurata nei due diversi contesti: ambulatoriale e domiciliare. Si ritiene che rifletta principalmente la risposta pressoria ad una reazione di allerta provocata dalle misurazioni della pressione arteriosa ambulatoriale da parte di un medico o un infermiere, anche se probabilmente sono coinvolti anche altri fattori. Questo tipo di ipertensione non è da considerare clinicamente innocente in quanto, rispetto ai soggetti normotesi, i soggetti con ipertensione da camice bianco sono caratterizzati da una più alta prevalenza di fattori di rischio metabolici, di danno cardiovascolare subclinico e hanno una maggior probabilità di sviluppare diabete, ipertensione sostenuta ed ipertrofia ventricolare sinistra; tuttavia rispetto ai soggetti con ipertensione sostenuta c'è una minor prevalenza di danno d'organo ipertensione mediato e un minor rischio di andare incontro ad eventi cardiovascolari.

Condizione diametralmente opposta è quella dell'ipertensione mascherata in cui si ha una PA normale in studio ma elevata quando misurata tramite HBPM o ABPM. È associata a dislipidemia e disglicemia, HMOD (danno d'organo ipertensione correlato), attivazione adrenergica e aumento del rischio di sviluppare diabete e ipertensione sostenuta.

Infine una PA che nonostante strategia terapeutica adeguata (almeno tre farmaci fra cui un diuretico) non si riesce a ridurre al di sotto di valori ambulatoriali di PAS a <140 mmHg e PAD a e/o <90 mmHg viene definita ipertensione resistente. Il controllo inadeguato della PA è confermato da ABPM o HBPM nei pazienti la cui aderenza alla terapia è confermata.

Vi è un ulteriore sottotipo di ipertensione arteriosa: l'ipertensione secondaria, definita come una PA aumentata per una causa identificabile (renale, endocrina, neurogena, vascolare, iatrogena), che può essere curata con un intervento specifico per la causa.

1.2 Epidemiologia

L'ipertensione arteriosa rappresenta il principale fattore di rischio CV a livello mondiale per morbilità e mortalità.

Nel mondo attualmente vi sono più di 1,2 miliardi di persone affette da ipertensione arteriosa, negli ultimi 40 anni si è registrato un notevole aumento dell'incidenza, con un incremento di quasi il 50% della popolazione con valori pressori al di sopra dei valori normali (da 650 milioni a 1,2 miliardi). Nei paesi ad alto reddito sembra invece che vi sia stata una diminuzione della prevalenza del disturbo, fatto probabilmente imputabile a un migliore stato di salute, una maggiore consapevolezza della popolazione generale con attenzione all'alimentazione e all'esercizio fisico.

Tali dati derivano dal più grande studio realizzato sul problema dalla Non-Communicable Disease Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) con il contributo di numerosi scienziati in tutto il mondo, sotto il patrocinio dell'OMS, e pubblicato su The Lancet.

Sono stati analizzati i dati di 1.200 studi rappresentativi della popolazione coinvolgendo quindi 100 milioni di persone nell'arco di tre decenni in 184 paesi.

I paesi con un minor tasso di diffusione dell'ipertensione arteriosa sono Corea del Sud, Stati Uniti, Canada, Perù e Singapore, paesi nei quali l'ipertensione colpisce un maschio su sei e poco più di una donna su dieci, al sesto posto vi è la Gran Bretagna che rappresenta il paese europeo con il più basso numero di ipertesi.

(3) (4) (5)

Per quanto riguarda l'Italia lo studio riporta dati derivanti da differenti fonti nazionali. Gli uomini di età compresa tra i 30 e i 79 anni la prevalenza dell'ipertensione arteriosa è di circa il 39%, ma la diagnosi è stata posta in un numero inferiore di casi rispetto alle donne (59.3%). Gli uomini che assumono un trattamento antipertensivo sono il 51%, ma il controllo dei valori pressori è stato ottenuto in meno di un quarto dei casi (24,6%). Per quanto riguarda la prevalenza nelle donne della stessa fascia di età questa è del 28,6%

Queste percentuali tengono conto solo di una parte della popolazione ipertesa in cui è stata posta diagnosi che rappresenta solo un 65% del totale, inoltre i pazienti in trattamento farmacologico sono ancora meno, il 58%, mentre un controllo dei valori pressori grazie ai farmaci è stato ottenuto solo in circa un terzo dei casi (32,9%). (6)

Come riportato anche dalla Società italiana dell'Ipertensione arteriosa con un comunicato stampa il 17 maggio 2022 più del 30% della popolazione italiana adulta è affetta da ipertensione arteriosa, con percentuali ampiamente superiori nelle fasce più avanzate di età e di quasi il 10% tra bambini, adolescenti e giovani, ed almeno un 30% degli italiani sono ipertesi, ma ignorano del tutto di esserlo. (7)

1.3 Ipertensione arteriosa e rischio cardiovascolare

L'ipertensione arteriosa è un fattore di rischio epidemiologico, cioè un fattore che per importanza, diffusione e rilevanza a livello di intere popolazioni e universalità predittiva, è determinante affinché si realizzi una condizione epidemica della malattia. (8)

Rappresenta la principale causa prevenibile di morte per malattie cardiovascolari e altre patologie croniche ed è un fattore di rischio di danno in organi come: cuore, cervello, reni, retina e sistema vascolare; con possibilità di sviluppare rispettivamente: cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco, ictus, demenza, malattia renale cronica, retinopatia ipertensiva ed altre patologie cardiovascolari.

Da diversi studi epidemiologici è emerso che la pressione arteriosa rappresenta un rischio anche quando i livelli sono solo moderatamente elevati (pressione normale-alta), non solo quando sono presenti valori compatibili con la definizione di ipertensione franca. Il rischio di malattia cardiovascolare infatti aumenta all'aumentare della pressione arteriosa in modo lineare e continuo: più alta è la pressione, maggiore è il rischio di eventi cardiovascolari. Si può inoltre valutare che quasi un terzo delle morti per patologie coronariche attribuibili alla pressione arteriosa avvengono tra soggetti non considerati ipertesi, perché più numerosi nella popolazione. Dati emersi dallo studio "The Framingham Heart Study" mostrano come non solo vi sia un maggior rischio di coronaropatia per soggetti con una pressione arteriosa sistolica maggiore o uguale a 160 mmHg e una diastolica maggiore o uguale a 95 mmHg rispetto alla popolazione con una pressione sistolica minore di 140 mmHg e una diastolica minore di 90 mmHg, ma anche come una pressione sistolica tra 130 e 139 mmHg e/o una diastolica tra 85 e/o 90 mmHg siano maggiormente correlate ad eventi cardiovascolari rispetto a valori pressori ottimali (SBP < 120 mmHg e DBP < 80 mmHg.).

La pressione arteriosa va controllata regolarmente anche in relazione agli altri fattori di rischio (colesterolemia, glicemia, peso, abitudine al fumo), e va mantenuta a livelli desiderabili attraverso l'adozione di uno stile di vita sano e, qualora necessario, assumendo specifiche terapie.

Il rischio cardiovascolare del paziente iperteso inoltre aumenta notevolmente in presenza di altri danni d'organo, anche subclinici, rivelabili tramite esami strumentali e di laboratorio, o altre patologie clinicamente manifeste.

(1)(9)

2.DISLIPIDEMIE

2.1 Introduzione

I lipidi sono composti organici essenziali a livello dell'organismo, aventi molteplici funzioni: energetiche, funzionali e strutturali come componenti delle membrane cellulari. Tra questi composti abbiamo gli acidi grassi, fonte energetica e precursori metabolici, i trigliceridi, principale riserva energetica dell'organismo, e il colesterolo, precursore degli ormoni steroidei e degli acidi biliari.

Essendo i lipidi insolubili in acqua, questi vengono veicolati nel plasma, legati a specifiche proteine, in complessi macromolecolari chiamati lipoproteine. Queste sono composte internamente da un core lipidico, costituito da trigliceridi e colesterolo esterificato, ed esternamente da lipidi che possiedono un gruppo polare come i fosfolipidi, da colesterolo libero e da specifiche proteine chiamate apolipoproteine.

Queste ultime, oltre a stabilizzare l'intero complesso, svolgono il ruolo di cofattori necessari per l'attivazione degli enzimi deputati al metabolismo delle lipoproteine e rappresentano ligandi per i recettori cellulari.

Le lipoproteine hanno diversa densità che è inversamente proporzionale al loro contenuto lipidico. Sulla base della loro densità vengono classificate in:

- CHILOMICRONI, le particelle più grandi con densità minore, hanno il maggior numero di trigliceridi e sono deputate al trasporto dei grassi introdotti con l'alimentazione dall'intestino al fegato.
- VLDL (very low density lipoproteins) hanno il compito di trasferire trigliceridi dal fegato ai tessuti.
- IDL (intermediate density lipoproteins) sono ciò che resta delle VLDL mature dopo che queste hanno ceduto trigliceridi al tessuto adiposo e muscolare.
- LDL (low density lipoproteins) le particelle con la maggior quantità di colesterolo, il loro compito è quello di trasportarlo ai tessuti periferici.

- HDL (high density lipoproteins) sono quelle che hanno la maggiore componente proteica, il cui compito è quello di portare il colesterolo dai tessuti periferici al fegato.

I trigliceridi vengono introdotti tramite l'alimentazione, e il loro assorbimento avviene a livello intestinale, dopo aver subito l'azione della lipasi pancreatica e dei sali biliari, vengono assorbiti sotto forma di aggregati idrosolubili, chiamati micelle. Entrati a livello dell'enterocita i monogliceridi e gli acidi grassi vengono poi trasformati di nuovo in trigliceridi e vengono immessi nel circolo linfatico sotto forma di chilomicroni.

Nel lume intestinale ha inizio anche il processo di assorbimento del colesterolo, il quale viene emulsionato in micelle dagli enzimi epatici e dalla bile, in modo da riuscire ad attraversare la fase acquosa in contatto con le membrane cellulari enterocitarie. All'interno dell'enterocita il colesterolo verrà poi in parte risecretato nel lume intestinale (ad opera di ABCG5 e 8 e di ABCA1) ed in parte sarà esterificato ed assemblato insieme ai trigliceridi sulla apolipoproteina B48 per dare origine ai chilomicroni. Insieme alla apoB48, sulla superficie dei chilomicroni troviamo anche la apolipoproteina CII, la quale permette l'interazione con la lipasi lipoproteica nel circolo.

Una volta secreti, i chilomicroni, sono trasportati tramite il sistema linfatico e raggiungono il circolo ematico dove vengono metabolizzati dalla lipasi lipoproteica (LPL) e convertiti in "remnants" dei chilomicroni.

Le VLDL sono sintetizzate dal fegato, queste sono costituite in minima parte dal colesterolo e per la maggior parte da trigliceridi endogeni. In questo caso l'apolipoproteina che troviamo come principale componente di questi composti è la B100.

Le VLDL, come i chilomicroni, vengono idrolizzate principalmente dalla lipasi lipoproteica (LPL) nel circolo ematico.

Le VLDL depauperate dei trigliceridi sono quindi convertite in IDL e , soprattutto, LDL. Le LDL sono costituite dalla apolipoproteina B100 e quasi interamente da

colesterolo, che viene trasportato al fegato e ai tessuti periferici, dove queste lipoproteine si legano al loro recettore grazie anche all'azione della apo B100.

Le HDL sono costituite dalle apolipoproteine A1 e A2 e vengono sintetizzate sia a livello epatico che intestinale. Nel circolo ematico queste lipoproteine acquisiscono i lipidi derivanti dal catabolismo dei chilomicroni e delle VLDL, inoltre veicolano il colesterolo proveniente dai tessuti periferici al fegato.
(10) (11)

2.2 Definizione e Classificazione

Per dislipidemia si intende una significativa alterazione del profilo lipidico plasmatico. Questa condizione può essere il risultato dell'azione di vari fattori di rischio tra i quali rivestono particolare importanza: la dieta e la genetica. (12)

Essendo i livelli di lipidi nel sangue rappresentati da una scala continua di valori, non esiste una soglia naturale tra valori normali e alterati. Esiste un rapporto lineare tra rischio cardiovascolare e livello di lipidi nel sangue, in conseguenza di ciò, esistono particolari categorie di soggetti che traggono beneficio dal raggiungimento di livelli ancora più bassi di quelli presenti nella popolazione considerata sana.

Non vi è quindi una definizione numerica di dislipidemia. Nella popolazione generale è stato dimostrato un vantaggio nel mantenere il più possibile ridotti i livelli di LDL, secondo la regola "the lower the better". Vi sono vantaggi, seppur meno evidenti, anche nella riduzione dei livelli di trigliceridi e nell'incremento di bassi livelli di HDL.

I livelli di HDL però non sono un buon indice del rischio cardiovascolare del soggetto, è stato dimostrato infatti che livelli troppo elevati di HDL non proteggono da malattie cardiovascolari, sembrerebbero anzi giocare un ruolo sfavorevole, perché disfunzionali.

In base alla tipologia di lipidi interessati si possono individuare differenti tipologie di dislipidemie:

- Incrementi solo del colesterolo (ipercolesterolemia pura o isolata)
- Incrementi solo dei trigliceridi (ipertrigliceridemia pura o isolata),
- Incrementi sia del colesterolo che dei trigliceridi (iperlipidemie miste o combinate)

Questa classificazione non prende in considerazione alterazioni specifiche delle lipoproteine che possono contribuire ad incrementare il rischio cardiovascolare nonostante valori normali di colesterolo e trigliceridi.

Le dislipidemie vengono principalmente classificate in:

- Primarie: genetiche
- Secondarie: causate dallo stile di vita e da altri fattori

Cause primarie e secondarie possono poi essere compresenti dando luogo a quadri misti.

Le dislipidemie primarie sono causate da mutazioni genetiche singole o multiple che portano ad esempio ad una eccessiva produzione o una difettosa eliminazione di LDL e trigliceridi, oppure a una ridotta produzione o eccessiva eliminazione di HDL.

Per quanto riguarda le dislipidemie secondarie, la causa principale nei paesi ad alto reddito è rappresentata da uno stile di vita sedentario e una dieta ricca di grassi saturi e colesterolo

Altre cause secondarie frequenti di dislipidemia secondaria sono:

- Diabete mellito
- Nefropatia cronica
- Abuso di alcol
- Ipotiroidismo
- Cirrosi biliare primaria e altre malattie colestatiche del fegato

- Farmaci, tra cui i tiazidici, i beta-bloccanti, i retinoidi, i nuovi farmaci antivirali a elevata efficacia, la ciclosporina, il tacrolimus, gli estrogeni e i progestinici e i glucocorticoidi.

Le dislipidemie inoltre vengono storicamente suddivise in 5 classi dalla classificazione di Frederickson (Organizzazione Mondiale della Sanità), che è stata originariamente descritta negli anni '60, sulla base di fenotipi osservabili e sul frazionamento delle lipoproteine:

Il tipo 1, presente soprattutto in età pediatrica e in adolescenza, si basa sull'aumento dei chilomicroni. Questa tipologia è caratterizzata spesso da un deficit familiare di LPL oppure di Apo-CII. Spesso i soggetti presentano xantomi, epatosplenomegalia, lipemia retinica, sintomi neurologici focali (irritabilità nei neonati), dolore epigastrico ricorrente e sono predisposti alla pancreatite.

Il tipo 2a, è caratterizzato da un aumento isolato di LDL con livelli di trigliceridi normali. Appartengono a questa classe i soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare, una malattia ereditaria caratterizzata per la maggior parte da alterazioni genetiche che causano una anomala espressione del recettore cellulare delle LDL. I soggetti presentano xantomatosi ed aterosclerosi accelerata.

Il tipo 2b, anche chiamato iperlipoproteinemia combinata familiare, è un fenotipo relativamente comune e si caratterizza per l'aumento delle VLDL, LDL e riduzione della HDL, in alcuni soggetti si riscontrano mutazioni di LPL e Apo-cIII, mentre in altri non si conosce la base genetica.

Il tipo 3 è caratterizzato da un aumento delle IDL con un aumento di colesterolo totale e trigliceridi nel plasma. Clinicamente, si evidenzia la presenza di xantomi e predisposizione a malattie cardiovascolari precoci. In questa classe vi è una compartecipazione di fattori di rischio genetici e acquisiti come l'obesità, i DM2 e l'ipotiroidismo.

Il tipo 4 è definito da una elevazione isolata di VLDL, con presenza di una ipertrigliceridemia da lieve a moderata. La base molecolare è sconosciuta, ma potrebbe

essere poligenica e richiede la presenza di un fattore secondario per manifestarsi clinicamente. In questi soggetti c'è un aumento del rischio cv, obesità, insulino-resistenza, iperglicemia, ipertensione e iperuricemia.

Nel tipo 5 o iperlipidemia mista primaria, si riscontra l'elevata presenza di chilomicroni. Manifestazioni tipiche di questa classe sono: xantomi eruttivi, dolori epigastrici ricorrenti e pancreatite. (13) (14) (15)

Tabella 1. Classificazione di Frederickson delle Dislipidemie.

Fenotipo	Lipoproteina elevata	Concentrazione di colesterolo nel plasma	Concentrazione di trigliceridi nel plasma
Tipo 1	Chilomicroni	Normale	↑↑↑↑
Tipo 2a	LDL	↑↑	Normale
Tipo 2b	LDL e VLDL	↑↑	↑↑
Tipo 3	IDL	↑↑	↑↑↑
Tipo 4	VLDL	Normale	↑↑
Tipo 5	VLDL e Chilomicroni	Normale	↑↑↑↑

2.3 Epidemiologia

La più comune dislipidemia al mondo è l'ipercolesterolemia. Questa è associata ad un aumentato rischio cardiovascolare, tanto che i livelli elevati di colesterolo-LDL nel plasma risultano essere all'ottavo posto tra i principali fattori di rischio per morte da patologia cardiovascolare nel 2019.

La prevalenza mondiale di dislipidemie è aumentata negli ultimi 30 anni, inoltre si è potuto osservare che la prevalenza di alti livelli di trigliceridi, bassi livelli di colesterolo HDL, oltre che la presenza di elevati valori di LDL, sembra essere maggiore in pazienti

con diabete o con sindrome metabolica, aumentando ulteriormente il rischio cardiovascolare di questa categoria di pazienti. (16)

Una analisi condotta dalla WHO dal 2008 mostra come la prevalenza di ipercolesterolemia nei soggetti di età maggiore di 18 anni sia maggiore in Europa (53,7%) e America (47,7%), mentre nel sud est asiatico (30,3%) e in Africa (23,1%) la prevalenza sia nettamente minore, sebbene ci sia una differenza notevole tra i diversi paesi dell'Asia, riportata da LIn et al, variando da una prevalenza del 9% in Indonesia, fino ad arrivare ad un 46,9% nelle Filippine.

Numerose evidenze provenienti da studi randomizzati su larga scala dimostrano che il trattamento delle dislipidemie è in grado di ridurre la morte non solo per malattia coronarica, ma anche la morte per tutte le cause. (17) Nonostante le dislipidemie, in particolare l'ipercolesterolemia, siano molto diffuse globalmente, e pesino gravemente sull'aspettativa di vita della popolazione generale, in molti paesi viene del tutto ignorata l'esistenza di cure per l'ipercolesterolemia, oppure questa non viene trattata in caso di diagnosi positiva.

È quanto emerge dallo studio internazionale “High total serum cholesterol, medication coverage and therapeutic control: an analysis of national health examination survey data from eight countries”, pubblicato sul *Bulletin of the World Health Organization*, che riporta i dati di circa 147 milioni di persone provenienti da Inghilterra, Germania, Giappone, Giordania, Messico, Scozia, Thailandia e Stati Uniti.

Questa revisione, ha analizzato studi di diverse indagini che andavano a valutare la colesterolemia serica totale e l'utilizzo di farmaci contro l'ipercolesterolemia.

Dallo studio emergono i dati sulla percentuale di casi non diagnosticati, non trattati o non seguiti dopo il primo trattamento farmacologico:

- casi non diagnosticati: si passa dal 78% della **Thailandia** (dati del 2004) al 16% degli **Stati Uniti** (dati del 2006)
- casi diagnosticati ma non trattati: dal 9% della **Thailandia** al 53% del **Giappone** (dati del 2000)

- casi trattati a cui non hanno fatto seguito altri esami diagnostici: dal 2% della **Scozia** (dati del 2003) al 6% della **Germania** (dati del 1998).
- casi trattati e seguiti nel tempo: dal 4% della **Germania** al 58% del **Messico** (dati del 2006).

Vi sono paesi come la Thailandia dove nonostante un aumento dei casi di ipercolesterolemia, si rileva contemporaneamente uno scarso utilizzo di terapia farmacologica. In molti paesi, quali l'Inghilterra, il Giappone, la Scozia, si può notare una diminuzione dei casi non diagnosticati all'aumentare dell'età.

Invece, la percentuale di casi diagnosticati, ma non trattati diminuisce con l'avanzare dell'età in tutti i Paesi tranne che in Germania, Giordania e Messico.

Per quanto riguarda l'Italia i dati raccolti dal Progetto Cuore, il quale misurava i fattori di rischio cardiovascolare in campioni di popolazione adulta composta da uomini e donne di età fra i 35 e i 74 anni, tra il 1998 e il 2002, mostravano una prevalenza dell'ipercolesterolemia del 21% tra gli uomini e del 23% tra le donne, mentre il 37% degli uomini e il 34% delle donne è in una condizione definita *border line* (colesterolemia totale compresa fra 200 e 239 mg/dl).

Nella popolazione anziana (uomini e donne di età compresa fra 65 e 74 anni), il 24% degli uomini e il 39% delle donne sono ipercolesterolemici; il 36% degli uomini e il 38% delle donne è *border line*.

Una classe particolarmente a rischio di ipercolesterolemia è rappresentata dalle donne in menopausa (età media di 62 anni), in Italia, il 36% delle donne in menopausa ha il valore della colesterolemia totale uguale o superiore a 240 mg/dl, oppure è sotto trattamento farmacologico specifico, mentre il 38% è in una condizione *border line*.

Nonostante l'elevata prevalenza, solo il 13% dei soggetti risulta trattato adeguatamente (arrivando a una colesterolemia totale inferiore a 240 mg/dl), mentre il 5% riceve un trattamento inadeguato. Il restante 81% dichiara di non essere sottoposto ad alcun trattamento farmacologico.

Infine in Italia, il 25% degli uomini e il 35% delle donne dichiara di avere almeno un familiare che soffre di ipercolesterolemia.

Dal sistema di sorveglianza Passi, del 2009, attraverso una intervista telefonica, su campioni di popolazione tra i 18 e i 69 anni, si evince che la colesterolemia è stata misurata una volta nella vita solo in un 79% della popolazione, e la percentuale di coloro a cui è stata fatta una diagnosi di ipercolesterolemia è pari al 24%. Il 29% della popolazione riferisce di essere in trattamento farmacologico, mentre all'80% è stato consigliato un maggior consumo di frutta e verdura e di fare regolare attività fisica.

Le differenze interregionali sono statisticamente significative, sia per la misurazione della colesterolemia almeno una volta nella vita (si va dal 67% della Basilicata all'89% Molise) sia per la diagnosi riferita di ipercolesterolemia (si va dal 16% della Campania al 29% delle Asl della Calabria).

(17) (18)

2.4 Management

Sempre maggiori evidenze mostrano il rapporto esistente tra il colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità e gli eventi cardiovascolari e il legame tra i processi di aterogenesi, il colesterolo LDL e le altre lipoproteine ricche di colesterolo legato alla apolipoproteina B. Diversi studi hanno mostrato una riduzione del rischio cardiovascolare direttamente proporzionale alla maggiore riduzione del C-LDL, conformemente con il concetto "The lower the better".(19)

A fronte di queste evidenze, le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC), dedicate alla gestione delle dislipidemie, aggiornate nel 2019, hanno proposto nuovi target di C-LDL, i quali sono soprattutto rilevanti per i soggetti con rischio cardiovascolare alto o molto alto. (20)

Le linee guida ESC per la prevenzione del rischio cardiovascolare del 2021, considerano non solo il colesterolo LDL nel calcolo del rischio cardiovascolare, ma

anche il colesterolo non HDL, questo infatti comprende tutte le lipoproteine più aterogene, cioè quelle contenenti l'apolipoproteina B. IL colesterolo non HDL non risente, al contrario dei trigliceridi (usati nel calcolo del c-LDL, se < 400 mg/dL, con la formula di Friedewald), delle ore di digiuno e dei comportamenti prima del prelievo (es fumo di una sigaretta). (21)

Corrispondenza fra colesterolo LDL, non-HDL e Apolipoproteina B (22)

Colesterolo LDL	Colesterolo non-HDL	Apolipoproteina B
100 mg/dL	131 mg/dL	100 mg/dL
70 mg/dL	100 mg/dL	80 mg/dL
55 mg/dL	85 mg/dL	65 mg/dL

Le linee guida del 2021 hanno proposto una classificazione del rischio cardiovascolare considerando diverse categorie di soggetti: apparentemente sani, soggetti con malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD), diabete mellito di tipo 2, ipercolesterolemia familiare, pazienti con danno renale senza diabete mellito o ASCVD.

Patient category	Subgroups	Risk categories	CVD risk and therapy benefit estimation
Apparently healthy persons			
Persons without established ASCVD, diabetes mellitus, CKD, Familial Hypercholesterolemia	<50 years	Low- to high-risk	10-year CVD risk estimation (SCORE2). Lifetime risk and benefit estimation of risk factor treatment (e.g. with the LIFE-CVD lifetime model) to facilitate the communication of CVD risk and treatment benefits.
	50-69 years	Low- to very high-risk	10-year CVD risk estimation (SCORE2). Lifetime benefit estimation of risk factor treatment (e.g. with the LIFE-CVD lifetime model) to facilitate the communication of treatment benefits.
	≥70 years	Low- to very high-risk	10-year CVD risk estimation (SCORE2-OP). Lifetime benefit estimation of risk factor treatment (e.g. with the LIFE-CVD lifetime model) to facilitate the communication of treatment benefits.
Patients with CKD			
CKD without diabetes or ASCVD	Moderate CKD (eGFR 30-44 mL/min/1.73 m ² and ACR <30 or eGFR 45-59 mL/min/1.73 m ² and ACR 30-300 or eGFR ≥60 mL/min/1.73 m ² and ACR >300)	High-risk	N/A
	Severe CKD (eGFR <30 mL/min/1.73 m ² or eGFR 30-44 mL/min/1.73 m ² and ACR >30)	Very high-risk	N/A
Familial Hypercholesterolemia			
Associated with markedly elevated cholesterol levels	N/A	High-risk	N/A
Patients with type 2 diabetes mellitus			
Patients with type 1 DM above 40 years of age may also be classified according to these criteria	Patients with well controlled short-standing DM (e.g. <10 years), no evidence of TOD and no additional ASCVD risk factors	Moderate-risk	N/A
	Patients with DM without ASCVD and/or severe TOD, and not fulfilling the moderate risk criteria.	High-risk	Residual 10-year CVD risk estimation after general prevention goals (e.g. with the ADVANCE risk score or DIAL model). Consider lifetime CVD risk and benefit estimation of risk factor treatment (e.g. DIAL model).
	Patients with DM with established ASCVD and/or severe TOD. ^{45, 10-95} <ul style="list-style-type: none"> eGFR <45 mL/min/1.73 m² irrespective of albuminuria eGFR 45-59 mL/min/1.73 m² and microalbuminuria (ACR 30 -300 mg/g) Proteinuria (ACR >300 mg/g) Presence of microvascular disease in at least 3 different sites (e.g. microalbuminuria plus retinopathy plus neuropathy) 	Very high-risk	Residual 10-year CVD risk estimation after general prevention goals (e.g. with the SMART risk score for established CVD or with the ADVANCE risk score or with the DIAL model). Consider lifetime CVD risk and benefit estimation of risk factor treatment (e.g. DIAL model).
Patients with established ASCVD			
Documented ASCVD, clinical or unequivocal on imaging. Documented clinical ASCVD includes previous AMI, ACS, coronary revascularization and other arterial revascularization procedures, stroke and TIA, aortic aneurysm and PAD. Unequivocally documented ASCVD on imaging includes plaque on coronary angiography or carotid ultrasound or on CTA. It does NOT include some increase in continuous imaging parameters such as intima-media thickness of the carotid artery.	N/A	Very high-risk	Residual CVD risk estimation after general prevention goals (e.g. 10-year risk with the SMART risk score for patients with established CVD or 1- or 2-year risk with EUROASPIRE risk score for patients with CHD). Consider lifetime CVD risk and benefit estimation of risk factor treatment (e.g. SMART-REACH model; or DIAL model if diabetes).

(21)

Per calcolare il rischio cardiovascolare nei soggetti apparentemente sani sono state usate delle carte di rischio calibrate su quattro cluster di paesi in base ai tassi di mortalità per patologia cardiovascolare definiti dall'OMS (a basso, moderato, alto, altissimo rischio): SCORE per soggetti <70 anni e SCORE2-OP per soggetti di età maggiore o uguale a 70 anni, queste considerano nella valutazione del rischio cardiovascolare il valore di colesterolo non- HDL ,oltre a valutare età, sesso, abitudine al fumo, pressione sistolica.

(21)

In base ai valori di C-LDL e al rischio cardiovascolare globale, le linee guida ESC 2019 per il management delle dislipidemie, raccomandano il corretto target terapeutico e la

corretta gestione terapeutica. Oltre ad un corretto stile di vita, caratterizzato da una dieta a basso contenuto di grassi insaturi e colesterolo e una regolare attività fisica, la terapia farmacologica risulta essere fondamentale, soprattutto per le classi di rischio cardiovascolare maggiore.

Per poter raggiungere i target indicati dalle linee guida per i soggetti con rischio alto o molto alto (rispettivamente <70mg/dl e <55mg/dl) è necessario l'utilizzo di statine ad alta intensità (atorvastatina 40-80 mg, rosuvastatina 20-40 mg), in grado di ridurre del 50% i valori di C-LDL.

Ancora minori sono i livelli di C-LDL suggeriti per la classe di soggetti con sindrome coronarica acuta seguita da ulteriore evento cardiovascolare entro i due anni, i quali costituiscono una classe di rischio cardiovascolare particolarmente elevato e per i quali sono consigliati valori di C-LDL < 40 mg/dl.

Tabella 2. Obiettivi terapeutici nella gestione dell'ipercolesterolemia².

Rischio particolarmente elevato
Livelli target di C-LDL <40 mg/dl
Rischio molto alto o prevenzione secondaria
Riduzione del LDL-C \geq 50% rispetto al basale e livelli target di C-LDL <55 mg/dl
Rischio alto
Riduzione del LDL-C \geq 50% rispetto al basale e livelli target di C-LDL <70 mg/dl
Rischio moderato
Livelli target di C-LDL <100 mg/dl
Rischio basso
Livelli target di C-LDL <116 mg/dl

C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità.

(19)

Sebbene il rischio cardiovascolare risulti essere aumentato anche da elevati livelli di trigliceridi (TG > 150 mg/dl), in questo caso l'utilizzo di farmaci per ridurre i livelli di trigliceridi è indicato solo per pazienti ad alto rischio, quando questi si trovano ad un valore >200 mg/dl e non vengono diminuiti dal solo cambiamento dello stile di vita.

Tra le strategie terapeutiche attualmente disponibili per la riduzione del rischio cardiovascolare in pazienti con ipercolesterolemia l'opzione terapeutica di prima linea è rappresentata dalle statine. Queste andando ad inibire l'enzima HMG-CoA reduttasi,

portano ad una riduzione della sintesi di colesterolo epatico, con una secondaria compensatoria maggiore disponibilità di recettore LDL sulla superficie cellulare. Nel caso queste non siano tollerate, o nonostante il loro utilizzo non si riesca a raggiungere i target di C-LDL desiderati, è necessario l'utilizzo di altri farmaci ipolipemizzanti. I farmaci, oltre alle statine, a cui fanno riferimento le linee guida sono: gli inibitori dell'assorbimento del colesterolo (Ezetimibe), gli inibitori di PCSK9 (proteina coinvolta nella degradazione del recettore delle LDL), i sequestranti dei Sali biliari (Colestiramina), Mipomersen (oligonucleotide antisense dell'mRNA della apoB), Lomitapide (inibitore del trasportatore MTP che trasferisce trigliceridi e fosfolipidi dal reticolo endoplasmatico alla ApoB), omega3 (il cui meccanismo è poco chiaro ancora, ma sembrano ridurre la produzione di ApoB), l'acido nicotinico (agisce a livello epatico e del tessuto adiposo riducendo la secrezione di VLDL, quindi anche la formazione di LDL), i CEPT inibitori (inibitori che bloccano il passaggio di colesterolo esterificato dalle HDL alle LDL). Vengono inoltre nominate nuove strategie terapeutiche come l'acido bempedoico, profarmaco che, attivato a livello epatico, agisce bloccando selettivamente l'ATP citrato-liasi, target a monte rispetto a quello delle statine, enzima coinvolto nella produzione di colesterolo nel fegato, ed anche anticorpi monoclonali come Evinacumab, il quale si lega alla proteina angiopoietin-like 3, inibendola (non è ancora ben chiaro come la ANGPTL3 sia coinvolta nel metabolismo lipidico), sono ancora in fase di studi anticorpi contro l'Apo CII.

Nella gestione delle dislipidemie, la terapia di associazione ha dimostrato avere un significativo beneficio clinico. L'impiego di combinazione statina-ezetimibe, piuttosto che di una dose maggiore iniziale di statina, si è dimostrato più vantaggioso in termini di miglioramento di tutti i parametri lipidici considerati. La statina alla massima dose tollerata combinata con ezetimibe viene considerata come prima opzione terapeutica nei pazienti a rischio alto o molto alto che non raggiungono i target con la monoterapia, con l'ulteriore possibilità di aggiungere anche PCSK9-I alla terapia in caso di mancato raggiungimento del target. Nella riduzione dei livelli di C-LDL la combinazione di più farmaci ipolipemizzanti rappresenta quindi l'opzione terapeutica più sicura ed efficace.

(19) (20)

3.LP(a)

3.1 Definizione

La lipoproteina (a) è una lipoproteina a bassa densità, contenente colesterolo, che si differenzia dalle altre LDL per la presenza della apolipoproteina(a) legata covalentemente alla apolipoproteina B100. Diversi studi hanno dimostrato che livelli elevati di Lp(a) sono associati con un aumentato rischio di patologie cardiovascolari, come l'aterosclerosi dei vasi e la stenosi valvolare aortica.

Il livello di Lp(a) sembra essere un fattore di rischio indipendente dagli altri marker lipidici.

I livelli di Lp(a) circolanti sembrano essere fortemente determinati soprattutto da un singolo gene, il gene LPA, mentre lo stile di vita sembra avere un ruolo molto marginale. Il gene LPA è largamente espresso nel fegato e il suo meccanismo di regolazione non è ancora del tutto compreso.

La grandezza della molecola può variare ed è determinata dal polimorfismo della apo(a). Vi sono inoltre numerose condizioni genetiche, come l'ipercolesterolemia familiare, che sembrano avere una influenza sulla concentrazione di Lp(a) nel sangue.

Alcune varianti della Lp(a) si sono dimostrate maggiormente associate alla comparsa di eventi cardiovascolari e patologie coronariche, queste varianti sembrano inoltre essere correlate con livelli più elevati di questa lipoproteina nel circolo. (23)

La apo(a) è dotata di omologia con il plasminogeno ed è stato dimostrato che in vitro e in alcuni modelli animali, questa è in grado di inibire la fibrinolisi. Queste caratteristiche sono correlate a un aumento degli eventi trombotici correlati ai livelli di Lp(a). L'inibizione della fibrinolisi nei siti di rottura di placche aterosclerotiche sembra poter essere tra le cause di infarto del miocardio e ictus ischemico.

Questi effetti sembrano essere attribuibili anche alla presenza di fosfolipidi ossidati che si legano covalentemente alla apo(a).

Diverse meta-analisi, hanno dimostrato un aumentato rischio di patologia coronarica e infarto del miocardio per concentrazioni di Lp(a) sopra i 30 mg/dl (62 nmol/L) e per concentrazioni sopra i 50 mg/dl (100 nmol/L) un aumentato rischio di ictus ischemico, e di infarto del miocardio indipendentemente dal rischio cardiovascolare del soggetto.

(24)

3.2 Epidemiologia

La misurazione dei livelli di Lp(a) non è ancora entrata nella comune routine clinica e per questo motivo la stima della distribuzione dei livelli di Lp(a) nella popolazione generale rimane meno chiara rispetto agli altri marcatori lipidici.

Diversi studi hanno valutato la distribuzione dell'Lp(a), ma spesso i risultati di questi sono risultati influenzati da diversi bias, ad esempio si è visto che i livelli di Lp(a) sono stati valutati più spesso in coloro che hanno una anamnesi familiare positiva per patologie cardiovascolari rispetto che nella popolazione sana.

La distribuzione dei livelli nel plasma di Lp(a) è largamente influenzata da vari fattori e varia largamente tra le varie etnie. La popolazione afroamericana ha dimostrato di avere mediamente livelli di Lp(a) maggiori rispetto al resto della popolazione americana, ed alla popolazione ispanica e cinese. Anche la correlazione tra la concentrazione di Lp(a) ed il rischio di infarto del miocardio sembra dipendere dai diversi gruppi etnici, dato che questa è risultata statisticamente significativa in tutte le etnie, soprattutto nelle popolazioni del Sud Asia e nei latinoamericani, eccetto che nella popolazione africana e araba, questo risultato potrebbe però dipendere, oltre che da effettive differenze tra le etnie, anche dall'utilizzo di un campione ristretto di persone per quanto riguarda la popolazione africana e araba.

Le problematiche maggiori riguardo la misurazione dei livelli di Lp(a) sono diverse: ad esempio vi è una diversa prevalenza tra gli studi che riportano i valori di Lp(a) come una concentrazione di massa (mg/dL) oppure come concentrazioni di particelle (nmol/L), non vi è una standardizzazione nel dosaggio dell'Lp(a) e ancora non sono

presenti dei cut off diversi per i differenti gruppi di rischio, popolazione etnica, e comorbidità.

Negli Stati Uniti vengono considerati trascurabili valori al di sotto dei 30 mg/dl (< 75 nmol/L). Le linee guida della Società Europea dell'Aterosclerosi considerano come valore soglia 50 mg/dL(<100 nmol/L) per identificare i soggetti con alto rischio cardiovascolare che dovrebbero iniziare una terapia farmacologica. Questo livello corrisponde all'80° percentile nella popolazione prevalentemente caucasica. Il corrispettivo 80° percentile nella popolazione afroamericana è invece approssimativamente di 150 nmol/L, non è ancora chiaro se questo corrisponda a un rischio maggiore. Nella pratica clinica andrà comunque posta attenzione al fatto che gli afroamericani mediamente hanno livelli medi tre volte superiori di Lp(a) rispetto alla popolazione caucasica (75 nmol/L vs 20 nmol/L).

(25) (26)

3.3 Lp(a) e rischio cardiovascolare

Essendosi dimostrato un fattore di rischio indipendente per patologie cardiovascolari, soprattutto correlato con prematuri eventi cardiovascolari, può essere considerata ragionevole la scelta di misurare i valori di Lp(a) almeno una volta nella vita nella popolazione generale.

In particolare la Società Europea di Cardiologia e la Società Europea dell'Aterosclerosi raccomandano la misurazione dei livelli di Lp(a) nei soggetti che hanno già avuto un evento cardiovascolare (specialmente in coloro che hanno eventi ricorrenti nonostante una corretta terapia ipolipemizzante), una severa ipercolesterolemia (C-LDL > 190 mg/dL), o ipercolesterolemia familiare, eventi cardiovascolari prematuri (<55 anni per gli uomini, <65 anni per le donne), oppure un parente di primo grado con un evento cardiovascolare precoce, particolarmente se in apparente assenza dei classici fattori di rischio cardiovascolare.

Da alcuni studi emerge che l'abbassamento dei livelli del C-LDL attenua o elimina il rischio attribuibile agli elevati livelli di Lp(a), d'altra parte altri studi dimostrano un rischio residuo nei soggetti trattati con statine. I valori della lipoproteina (a) non sembrano essere influenzati dalla classica terapia con statine.(24)

Da una ricerca sistematica su studi randomizzati controllati, pubblicata sul *European Journal of Preventive Cardiology*, è emerso infatti che il trattamento con statine, rispetto al trattamento con placebo, in pazienti con elevato rischio cardiovascolare, non conduceva a differenze clinicamente importanti. Questi dati suggeriscono che le statine non conducono, in questa popolazione di pazienti, a un cambiamento del rischio cardiovascolare Lp(a) associato. (25)

Il calcolo del colesterolo C-LDL include anche il colesterolo legato alla apo(a), considerando che il colesterolo legato alla apo(a) non subisce una diminuzione con il trattamento con statine, i soggetti con elevato livello di Lp(a) avranno una risposta minore, rispetto a quella attesa, al trattamento con statine.

È stato dimostrato invece da diversi studi che i soggetti con elevati livelli di Lp(a) rispondono positivamente al trattamento con inibitori di PCSK9.

Il trattamento con Evolocumab (PCSK9-I) riduce i livelli di colesterolo legato alla apo(a), e i pazienti che in pre-trattamento avevano livelli più elevati di Lp(a), in seguito a trattamento mostravano maggiori riduzioni del valore assoluto di questa lipoproteina, mostrando un maggiore beneficio coronarico dalla inibizione di PCSK9. (26)

L'Lp(a) ha dimostrato di essere un modificatore di rischio anche nei pazienti con disordini lipidici monogenici inclusa l'ipercolesterolemia familiare eterozigote (FH). In questi soggetti non sono solo i livelli di C-LDL ad essere aumentati, ma anche i livelli di Lp(a). Dato che questi ultimi possono sovrastimare i livelli di C-LDL libero, si ritiene che livelli elevati di Lp(a) possono spiegare anche alcuni fenotipi di FH che sono gene negativi. Ciò è stato osservato per la prima volta in soggetti spagnoli in cui livelli elevati di Lp(a) rappresentavano fino al 6% dell'ipercolesterolemia autosomica dominante in pazienti senza una mutazione LDLR o apoB34. Lp(a) predice anche manifestazioni di CAD (malattia arteriosa coronarica) in pazienti con FH geneticamente

provata. Da questi dati emerge, che la valutazione dell'Lp(a) nei pazienti con FH aiuta a stratificare ulteriormente il rischio e ad identificare una popolazione ad alto rischio dove può essere di beneficio una terapia mirata per Lp(a). (23)

In prevenzione primaria, in adulti tra i 40 e i 75 anni con un rischio cardiovascolare a 10 anni fra il 7,5 e il 19,9%, valori di Lp(a) ≥ 50 mg/dL o ≥ 100 nmol/L possono essere ragionevolmente considerati fattori incrementanti il rischio cardiovascolare, rendendo fortemente consigliato l'inizio di terapia con statine a media-alta intensità. In pazienti con rischio alto o molto alto e C-LDL ≥ 70 mg/dL (non-HDL-C ≥ 100 mg/dL) e Lp(a) ≥ 50 mg/dL o ≥ 100 nmol/L in terapia con statine alla dose massimamente tollerata, è ragionevole considerare terapie diverse, come ezetimibe o con inibitori di PCSK9, in modo da ridurre il colesterolo LDL e non HDL, e ridurre il rischio cardiovascolare.

Infine la presenza di elevate valori di Lp(a) in pazienti con rischio cardiovascolare molto alto e colesterolo LDL ≥ 70 mg/dL e colesterolo non HDL ≥ 100 mg/dL nonostante l'utilizzo della massima dose tollerata di statine con o senza ezetimibe, dovrebbe condurre alla aggiunta di una terapia con inibitori di PCSK9.

(24)

4. DISLIPIDEMIE E DANNO D'ORGANO IN SOGGETTI IPERTESI

4.1 *Dislipidemia nel soggetto iperteso*

Dislipidemia ed ipertensione sono due fattori di rischio cardiovascolare spesso compresenti nello stesso soggetto e la loro concomitanza è legata ad una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari rispetto a quanto si avrebbe considerando i due fattori separatamente.

Ipertensione e dislipidemia, in particolare ipercolesterolemia, si trovano spesso associati: i pazienti ipertesi hanno una maggiore prevalenza di dislipidemia rispetto ai soggetti normotesi di pari età, sesso e razza e d'altra parte i soggetti dislipidemici sono anche ipertesi o hanno valori di pressione comunque maggiore rispetto agli individui non dislipidemici. Sembra quindi che questi due fattori di rischio siano correlati l'uno con l'altro. (27)

(28)(29)(30)

Da uno studio francese condotto su quasi 200.000 soggetti è emerso che la prevalenza degli uomini ipercolesterolemici era del 46,3% tra i soggetti ipertesi, mentre del 21,7% tra i pazienti con pressione sanguigna normale. (1)

Dallo studio di Brisighella, condotto su 3000 partecipanti, si è potuto valutare come i soggetti con colesterolo superiore a 240 mg/dL avevano un rischio relativo di sviluppare ipertensione in 20 anni significativamente più alto rispetto a soggetti con livelli di colesterolo più bassi. (31). Uno studio più recente condotto sulla stessa coorte ha poi confermato che vi è un rischio maggiore di ipertensione in soggetti con livelli di C-LDL maggiori. (27) (32)

L'ipercolesterolemia sembra essere un fattore di rischio per lo sviluppo di ipertensione arteriosa attraverso meccanismi funzionali di coinvolgimento del sistema circolatorio, ma i meccanismi responsabili dell'interazione tra questi due fattori di rischio non sono ancora del tutto chiari. Sembra che il sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) sia coinvolto nel legame tra alterazione dei valori lipidici e valori pressori, è stato visto come nei pazienti ipercolesterolemici ci sia una iper-espressione strutturale dei recettori

AT1 vascolari che comporta una maggiore risposta alla angiotensina II, il tutto è dovuto all'azione dei livelli elevati di colesterolo sul controllo genico del recettore dell'angiotensina II di tipo 1, alterandone la stabilità dell'RNA messaggero. (27)

Livelli elevati di angiotensina II sembrano inoltre essere responsabili dell'aumento del tasso di ossidazione delle LDL, promuovendo lo sviluppo di aterosclerosi e l'ulteriore attivazione del SRAA, essendo le LDL ossidate maggiormente affini per il legame con un recettore ossidato trans-membrana, LOX-1, tramite il quale il recettore AT1 viene attivato allostericamente. (27) (28)

L'angiotensina II può influenzare direttamente i livelli sierici di colesterolo, legandosi con il recettore AT1 nei macrofagi, provocando in questi iperespressione dell'enzima idrossi-3-metilglutaril CoA reduttasi, enzima fondamentale nella sintesi del colesterolo, con un conseguente accumulo di colesterolo a livello dei macrofagi, i quali, sotto forma di cellule schiumose, sono coinvolti nella formazione del nucleo nelle placche aterosclerotiche. C'è inoltre una interazione diretta dell'angiotensina anche con la proteina NCP1L1, direttamente coinvolta nell'assorbimento intestinale di colesterolo. (27) (29) (30)

Sia l'ipertensione arteriosa che la dislipidemia sono condizioni cliniche per la maggior parte asintomatiche, quindi non è rara l'insorgenza di un evento cardiovascolare acuto in un soggetto apparentemente sano. Risulta molto improntate tenere sotto controllo entrambi i fattori di rischio, provvedendo a un corretto trattamento, farmacologico e non, di entrambe le condizioni cliniche, che risultano non solo incrementare indipendentemente il rischio cardiovascolare, ma anche influenzarsi a vicenda.

(27)

4.2 Eziologia del danno d'organo

Sia l'ipertensione che la dislipidemia hanno un ruolo nello sviluppo di alterazioni strutturali e funzionali a livello di cuore e vasi, soprattutto vasi di calibro maggiore quali: aorta, arterie carotidi, arterie degli arti inferiori. Queste alterazioni, riconosciute

come un vero e proprio danno d'organo subclinico, costituiscono un fattore predittivo di eventi cerebrovascolari e cardiovascolari.

Un trattamento antipertensivo e ipocolesterolemizzante non solo previene lo sviluppo di queste alterazioni, ma comporta anche un rallentamento nella loro progressione e una loro regressione.

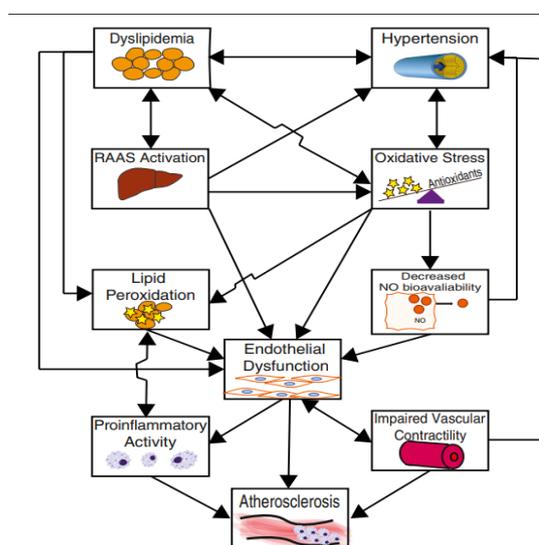
A livello delle arterie di maggior calibro di pazienti ipertesi ipercolesterolemici vi è frequentemente un diffuso ispessimento medio-intimale e la presenza di placche aterosclerotiche. La parete vascolare, sotto l'azione dei fattori di rischio cardiovascolare, subisce una alterazione nella sua composizione, riducendo la sua elasticità. L'insieme di questi fattori comporta modificazioni emodinamiche, come l'aumento della pressione arteriosa sistolica e del postcarico cardiaco, avendo come risultato finale la comparsa di ipertrofia ventricolare sinistra. (27)

L'iperlipemia comporta la produzione di grandi quantità di specie reattive dell'ossigeno (ROS) le quali, danneggiando l'endotelio, possono contribuire all'inizio dei processi di aterogenesi. In soggetti ipertesi, dove si ha già una perdita dell'attività vasomotoria indotta dai costanti livelli elevati di pressione, la dislipidemia contribuisce al danno vascolare endoteliale, con una aumentata probabilità di sviluppare diverse vasculopatie.

L'ipertensione comporta un incremento di radicali liberi circolanti. Questi vengono generati da varie condizioni come la disfunzione endoteliale e il rimodellamento vascolare, a loro volta causati dagli elevati livelli pressori. I radicali liberi, oltre a perpetuare il danno a livello endoteliale, causano perossidazione dei lipidi.

Nei soggetti ipercolesterolemici, vi sono elevati livelli di LDL che sotto gli effetti di una elevata pressione arteriosa, si accumulano a livello sub endoteliale, dove poi vengono ossidati dai ROS, soprattutto dallo ione superossido, rilasciati dall'endotelio danneggiato dalla pressione arteriosa. Il danno endoteliale e la perossidazione lipidica innescano una reazione infiammatoria a livello vascolare con produzione di citochine e chemochine. In questo contesto anche la permeabilità vasale è alterata, quindi monociti e linfociti T riescono ad attraversare l'intima dei vasi, attirati dalle citochine pro infiammatorie. A questo livello i monociti si differenziano in macrofagi, che,

inglobando LDL ossidate, portando alla formazione di cellule schiumose, che aumentano la risposta infiammatoria locale e il reclutamento di cellule. I linfociti T e B penetrano nell'intima e secernono altre citochine infiammatorie e fattori di crescita con una ulteriore stimolazione dei macrofagi. Alla morte delle cellule schiumose vengono rilasciate lipoproteine ossidate che portano alla formazione di strie lipidiche, nucleo essenziale per la formazione delle placche aterosclerotiche. Anche le cellule muscolari lisce migrano e proliferano nello spazio subendoteliale, formando un tappo fibroso di collagene attorno alle lipoproteine ossidate, con formazione di placche. La calcificazione e l'indurimento delle placche è causata dalle cellule muscolari lisce ed è regolata da citochine. Queste lesioni possono poi rompersi, causando occlusioni acute e trombi, che portano a diversi problemi cardiovascolari. (33)



(33)

L'insieme di tutti i processi di aterogenesi, di disfunzione endoteliale e di perdita della elasticità vasale conduce al danno d'organo vascolare, sia clinico che subclinico, nel paziente iperteso e dislipidemico, aumentando il rischio di patologie cardiovascolari e di morte.

(27) (33)

4.3 Danno d'organo vascolare

La dislipidemia è uno dei principali fattori di rischio per danno d'organo vascolare. La formazione di placche aterosclerotiche può avvenire a livello di qualsiasi vaso, ad esempio possono essere colpite l'aorta, le carotidi, le coronarie, arterie renali e le arterie degli arti inferiori, con possibilità di sviluppare rispettivamente: ictus/TIA (attacchi ischemici transitori), infarto miocardico, insufficienza renale, e arteriopatia obliterante periferica (PAD).(27)

Danno a carico delle carotidi

La presenza di aterosclerosi carotidea risulta essere intimamente correlata ad elevati livelli plasmatici di colesterolo LDL sia nella popolazione generale, che nei soggetti sani e soprattutto nei pazienti diabetici. (27) I pazienti con alterazioni vascolari a livello dei vasi carotidei, sia a livello iniziale che avanzato, possono essere spesso asintomatici, è quindi di particolare importanza l'utilizzo dell'ultrasonografia per l'identificazione di alterazioni carotidiche nella popolazione dislipidemica. A livello ultrasonografico può essere valutata la presenza di un aumentato spessore intimale (viene considerato normale uno spessore tra 0,5 e 0,9 mm) o di placche aterosclerotiche: uno spessore intimale (IM) superiore a 1.5mm o la presenza di un ispessimento focale di 0,5 mm o pari al 50% dello spessore delle pareti contigue ci permette di definire la presenza di una placca ateromasica. (27) (34)

Si è visto come l'ipercolesterolemia conduca allo sviluppo di aterosclerosi in presenza di ipertensione, ma si è visto che anche valori di pressione considerati solo moderatamente aumentati associati ad elevati livelli di colesterolo LDL-ossidato sono strettamente legati a un ispessimento carotideo. (35) Oltre ai livelli di colesterolo LDL, anche l'aumento di trigliceridi sembra essere correlato allo spessore medio-intimale carotideo, mentre alti valori di colesterolo HDL si accompagnano a livelli di spessore IM carotideo più bassi nella popolazione generale, in pazienti con altri fattori di rischio cardiovascolare, in soggetti diabetici, in menopausa o in presenza di malattia coronarica. (27)

Modificazioni nel tempo dello spessore IM carotideo ci permettono di identificare pazienti a maggior rischio cardiovascolare.

Da una metanalisi condotta analizzando 119 studi (considerando quindi più di 100.000 pazienti) è emerso che riducendo, tramite terapia, lo spessore IM, si aveva in concomitanza una riduzione del rischio cardiovascolare. (27) (34)

La presenza di una placca, o addirittura di una stenosi emodinamicamente significativa, a livello carotideo si associa ad un aumentato rischio di ictus e infarto acuto del miocardio. C'è una correlazione tra alti livelli di colesterolo e l'insorgenza di ictus, come dimostrato da diversi studi, tra cui il The Heart Protection Study, il quale ha mostrato che l'uso giornaliero di simvastatina 40 mg, riducendo i livelli di colesterolo, permetteva di ridurre l'incidenza di infarto del miocardio, ictus ed interventi di rivascularizzazione in almeno un quarto dei soggetti tra una coorte di 20.536 adulti tra i 40 e gli 80 anni. (36)

In una metanalisi condotta su 81,700 pazienti, tra i quali 41.979 trattati con PCSK9I, i dati riportano che vi è una riduzione del 25% di incidenza di ictus con l'utilizzo di PSCK9I, suggerendo la correlazione tra ictus e livelli di colesterolo. (36) (37)

Numerosi studi hanno valutato gli effetti di una terapia con statine a livello carotideo. I dati provenienti da 21 studi clinici randomizzati della durata di almeno 6 mesi, condotti fino al 2011, sono stati analizzati in una revisione sistematica che ha messo insieme quindi i dati provenienti da 6317 soggetti, dimostrando che vi era una differenza nella progressione dello spessore IM della carotide comune tra i pazienti trattati con statina e quelli trattati con diversa terapia o placebo pari a $-0,029$ mm (95% CI: -0.045 , -0.013). (38)

(27)

Danno a carico del coronarie

La presenza di aterosclerosi coronarica è indicata dal riscontro di calcio a livello dei vasi arteriosi coronari. Il calcio coronarico è strettamente correlato con la mortalità per cardiopatia ischemica e per cause cardiovascolari. (27)

Il calcio nelle coronarie viene valutato tramite indagine TC, con la quale si determinano due parametri fondamentali: area di deposito di calcio e la sua densità. Per essere considerato un deposito di calcio, una lesione alla TC deve avere una densità di 130 HU (Hounsfield) ed un'area di 1mm². Il limite di densità è stato scelto in modo da risultare differente dal tessuto miocardico soffice (30-50 HU) e il limite di area è stato scelto per evitare di conteggiare anche artefatti della macchina, che sono generalmente inferiori a 1 mm².

Ogni lesione viene poi classificata in base al Calcium Score proposto da Agatston che prevede la misurazione pesata di ogni lesione: si moltiplica l'area di calcificazione per un fattore di densità che dipende dalla densità della lesione. Il fattore di densità è un valore compreso tra 1 e 4 : 1=130-199 HU, 2=200-299 HU, 3=300-399 HU, 4 >400 HU. Quindi ad esempio una calcificazione di 3mm² con un fattore di densità pari a 2, corrisponde per il Calcium Score a 3mm² x 2 = 6. Si sommano infine tutti i risultati ottenuti dalle calcificazioni coronariche ottenute su ogni scansione per ottenere il punteggio finale del Calcium Score. (39)

Tabella 2. Calcium Score (Agatstone)

Calcium Score (Agatston)	Rischio
0	Assente
1-10	Basso
11-99	Medio
100-399	Moderato
400-999	Severo
>1000	Esteso. 25% di possibilità di infarto in un anno

L'utilizzo del calcio coronarico è un metodo disponibile e riproducibile per individuare i soggetti ad alto rischio cardiovascolare, soprattutto se asintomatici, le linee guida della Società Europea di Cardiologia e della Società Europea dell'Aterosclerosi (22) inseriscono i soggetti con un score di calcio coronarico > 100, quindi con un punteggio

a rischio moderato, nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare, evidenziando il potere del calcio coronarico di riclassificare il rischio cardiovascolare. (27)

Le dislipidemie sono associate alla presenza di placche aterosclerotiche nei vasi coronarici, quindi con la presenza di calcio coronarico, elemento strettamente associato a morte e morbilità per patologia cardiovascolare. Dislipidemie miste, ipercolesterolemia semplice, sindrome metabolica (condizione determinata dalla presenza di almeno tre fra i seguenti fattori di rischio: pressione arteriosa > 130/85, trigliceridi ematici a digiuno > 150 mg/dL, glicemia a digiuno > 110 mg/dL, colesterolo HDL < 40 mg/dL nell'uomo e < 50 mg/dL nelle donne, circonferenza addominale > 102 cm nell'uomo e > 88 cm nelle donne (40)) e bassi livelli di colesterolo HDL sono associati con coronaropatia indipendentemente dal rischio cardiovascolare. L'ipercolesterolemia semplice sembra avere il maggior impatto nel determinare la severità dell'aterosclerosi, specialmente in soggetti con diabete e che assumono terapie ipolipemizzanti. Il colesterolo LDL è quello maggiormente associato alla presenza di calcio coronarico. (41)

Danno a carico delle arterie renali

Anche a livello renale possono presentarsi i fenomeni di aterosclerosi indotta da dislipidemia ed ipertensione, con conseguente peggioramento della funzionalità renale. L'aterosclerosi delle arterie renali, lentamente progressiva, porta ad una diminuzione del flusso plasmatico renale, questo a livello renale porta ad una situazione analoga alla ipovolemia, quindi, raggiunto un livello di stenosi di circa il 60%, vengono quindi messi in atto meccanismi compensatori sodio e acqua ritentivi per evitare una riduzione del filtrato glomerulare. Si ha attivazione del sistema renina angiotensina aldosterone, che porta a vasocostrizione e ritenzione di acqua e sodio, mantenendo il filtrato glomerulare a livello del rene ipoperfuso, ma questo provoca anche un aumento dei livelli pressori, fino a quadri di franca ipertensione. (42) L'ipertensione è quindi la seconda causa di danno renale cronico, dopo il diabete mellito (27), ma può anche essere causata dal danno renale stesso. Anche la dislipidemia può essere causa del danno renale cronico, ma quest'ultimo può dare come conseguenza una alterazione del profilo lipidico, infatti la presenza di tossine che non vengono smaltite dal rene ipofunzionante innesca un

insieme di processi, come una ridotta attività lipolitica (è diminuita la funzione della lipoproteinlipasi e della lipasi epatica), e uno squilibrio nella produzione delle lipoproteine (ad esempio vi è un'è una riduzione della ApoAI e un aumento della ApoCII) che portano a un aumento di VLDL, LDL e soprattutto di trigliceridi e a una riduzione delle HDL. (43)

L'iperlipidemia può accelerare la progressione del danno renale attraverso altri diversi meccanismi. Il riassorbimento da parte delle cellule epiteliali tubulari di acidi grassi, fosfolipidi e colesterolo contenuti nelle proteine filtrate (lipoproteine e albumina) può portare nel tempo a infiammazione tubulo-interstiziale con danno tissutale. L'accumulo di lipoproteine native e ossidate, soprattutto LDL, nel mesangio glomerulare può promuovere la produzione di matrice e la glomerulosclerosi. Inoltre la carenza di HDL può contribuire ulteriormente al danno tissutale, limitando lo scarico di colesterolo per alterazione del trasporto inverso del colesterolo. (44)

Il danno renale è strettamente associato a un aumento delle complicanze cardiovascolari indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio. Sia le linee Guida ESC/ESH per l'ipertensione arteriosa che quelle della ESC/EAS per le dislipidemie suggeriscono di considerare la presenza di danno renale nella definizione del rischio cardiovascolare. La riduzione del filtrato glomerulare (GFR) si accompagna infatti a un aumento del rischio di eventi cardiovascolari. Il GFR può essere stimato in base ai valori di creatininemia e ai dati antropometrici e anagrafici. Un GFR compreso tra 30 e 59 mL/min/1.73 m² si associa a rischio cardiovascolare elevato, mentre un valore al di sotto di 30 mL/min/1.73m² corrisponde a un rischio molto elevato. Per la stima del GFR sono disponibili diverse formule:la "CKD-Epidemiology Collaboration formula" (CKD Epi) è una delle più utilizzate. Anche la microalbuminuria può essere utilizzata come marker di danno renale, questa rappresenta un marker precoce di rischio cardiovascolare e danno renale. (27)

Danno a carico delle arterie periferiche (PAD)

L'iperlipidemia è un fattore di rischio per arteriopatia periferica. Il sintomo più frequente di questa condizione è la claudicatio intermittens, causata dal progressivo restringimento dell'arteria di un arto, questa consiste in una sensazione di dolore

crampiforme o di debolezza a livello dei muscoli delle gambe (più raramente a livello delle braccia), si presenta regolarmente sotto sforzo, o durante la deambulazione, e si risolve con il riposo dopo 1-5 minuti.(13) Dal Framingham Heart Study è emerso che elevati livelli di colesterolo sono associati ad un aumento di due volte dell'incidenza di claudicatio intermittens. Dati provenienti da uno studio condotto su pazienti anziani sintomatici con PAD mostrano livelli di LDL sierico medio più alto in uomini e donne con PAD rispetto a quelli senza PAD. (45)

Nella popolazione sana i valori di pressione arteriosa sistolica risultano più elevati a livello degli arti inferiori piuttosto che agli arti superiori per effetto indotto dalla pressione idrostatica sulle pareti vascolari. Il rapporto tra la pressione arteriosa sistolica misurata alla caviglia e la pressione sistolica misurata al braccio ci permette di apprezzare questa differenza ed è indicato come Indice Caviglia/Braccio (ABI). Valore dell'ABI <0,9 indica la presenza di aterosclerosi a carico dei vasi arteriosi degli arti inferiori che determina una stenosi, quindi una riduzione della pressione a livello della caviglia. Questo indice pertanto è stato utilizzato per la diagnosi non invasiva di arteriopatia periferica agli arti inferiori. Anche valori dell'ABI>1,40 identificano la presenza di alterazioni vascolari meritevoli di ulteriore studio tramite metodica doppler. (27)

Uno studio condotto da Daskalopoulou et al. su pazienti con recente diagnosi di arteriopatia obliterante periferica riporta come il valore dell'ABI, indice di gravità della malattia, sia inversamente correlato con i livelli di LDL. (46) Il Cardiovascular Health Study mostra come in soggetti con ABI compreso tra 0,9 e 1,4, gli alti livelli di LDL e/o la terapia con statina sono predittori di una progressiva riduzione dell'ABI, sottolineando la forte correlazione tra dislipidemia e arteriopatia periferica. (46)

4.4 Ruolo dell'Lp(a) nel danno d'organo vascolare

Diversi studi supportano il ruolo causale della lipoproteina (a) nello sviluppo di malattie cardiovascolari tra cui: la malattia coronarica, l'arteriopatia periferica e l'ictus ischemico. Per quanto riguarda l'infarto del miocardio e l'arteriopatia periferica è stata

riportata una incidenza da 2 a 3 volte superiore nella popolazione con elevati valori di lp(a) rispetto a soggetti con valori considerati normali. La lipoproteina (a) è stata identificata come il principale vettore di fosfolipidi ossidati considerati proinfiammatori e proaterogeni. Questo meccanismo della lp(a) insieme al suo ruolo protrombotico, può spiegare il ruolo della lipoproteina (a) nell'insorgenza del danno d'organo. (47)

Uno studio pubblicato dalla European Society of Cardiology ha utilizzato i dati provenienti da UK Biobank (un ampio studio prospettico di coorte effettuato nel Regno Unito, con informazioni sulle analisi biochimiche di base, compreso il profilo lipidico e la Lp(a), provenienti da un unico laboratorio centrale) per valutare l'associazione tra i livelli di Lp(a) e una ampia gamma di distinti eventi cardiovascolari. Dai dati provenienti quindi da oltre 400 000 individui è stata notata una relazione lineare tra Lp(a) ed eventi cardiovascolari fatali e non fatali, stenosi aortica, e arteriopatia periferica, indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio. Si è visto inoltre che la terapia mirata alla riduzione dell' Lp(a) in soggetti con valori sopra i 175 nmol/L riduce l'incidenza di patologie cardiovascolari di circa il 20%, indipendentemente dal rischio cardiovascolare di partenza. (48)

Da uno studio sulla correlazione tra il valore di Lp(a) e la stenosi- occlusione carotidea e l'area di placca carotidea è risultato che la lipoproteina (a) è un predittore indipendente significativo di stenosi e occlusione carotidea, ma non dell'area della placca. Ciò sembra supportare l'ipotesi che l'effetto dell'Lp(a) sull'aterogenesi sembra essere correlato in gran parte alla trombosi e alla fibrinolisi alterata. La stenosi e l'occlusione potrebbero essere attribuibili quindi alla rottura della placca e alla trombosi della stessa. Questa relazione sembra essere valida anche per gli altri letti arteriosi. (49)

L'Lp(a) sembra essere correlato non tanto con l'estensione della placca aterosclerotica, quanto con la sua composizione e vulnerabilità. Da un ulteriore studio condotto sulla correlazione tra i valori di Lp(a) e le caratteristiche delle placche carotidee è stato visto come in pazienti con stenosi carotidea sintomatica e livelli elevati nel plasma di Lp(a), il livello di lipoproteina è associato al grado della stenosi, alla presenza di emorragia intrapacca, ad un core ricco di lipidi necrotici e ad un cappuccio fibroso sottile o interrotto, parametro associato alla vulnerabilità di placca. (50)

I livelli di Lp(a) sono associati anche con l'insorgenza di malattia coronarica. Questa associazione fu descritta per la prima volta da Dahlen nel 1974. Dallo studio di Kostner et al è stato stimato che soggetti con valori di Lp(a) superiori a 30 mg/dL hanno un rischio di 1,75 volte maggiore di infarto del miocardio. Sembra inoltre che il fenotipo della apo (a) sia un forte predittore di patologia coronarica indipendentemente dal valore di colesterolo totale e dalle lipoproteine ad alta intensità, ma non dalla concentrazione plasmatica dell'Lp(a). Questo suggerisce che il locus del gene apo(a), predittore di patologia coronarica, abbia un ruolo nel controllo della concentrazione di lipoproteina (a). (49) I dati provenienti da Armstrong et al mostrano un rischio 2,7 volte più elevato di patologia coronarica (CHD) in pazienti con Lp(a) maggiore di 30 mg/dL rispetto a pazienti con valore inferiore a 5 mg/dL. La combinazione di elevati livelli di lipoproteina con alti livelli di LDL si associa ad un rischio 6 volte maggiore rispetto al normale di CHD. (51)

L'Lp(a) contribuisce inoltre allo sviluppo del danno renale, non solo attraverso i fenomeni di aterosclerosi dei vasi, ma si ritiene che sia implicato anche un danno diretto della lipoproteina (a) a livello del mesangio. Studi condotti su cellule mesangiali di ratto hanno dimostrato che, già a concentrazioni considerate fisiologiche, l'Lp(a) aumenta la sintesi del DNA, la proliferazione cellulare, e la sintesi di c-fos e c- myc (due oncogeni). (51) (52)

Il danno renale stesso provoca un aumento dell'Lp(a), molti studi suggeriscono quindi un ruolo del rene nel suo metabolismo, ma nessuno ha fornito prove a sostegno di questa ipotesi. Ci sono due ipotesi plausibili che spiegherebbero le alte concentrazioni di Lp(a) nella malattia renale: il rene potrebbe influenzare la sintesi epatica della lipoproteina (a) attraverso specifici fattori o tramite la produzione di tossine uremiche presenti in circolo in corso di danno renale, oppure il rene potrebbe essere coinvolto nella degradazione dell'Lp(a), a sostegno di questa ipotesi è stato dimostrato che le concentrazioni di questa lipoproteina a livello della arteria renale sono diverse da quelle presenti a livello di campioni presi dalle vene renali. (51)

Anche per quanto riguarda l'arteriopatia periferica ci sono diverse evidenze sul ruolo della lipoproteina (a). Da uno studio prospettico caso-controllo, comprendente 200

pazienti con PAD e 200 soggetti sani appaiati per età e sesso, Lp(a) si è dimostrato un fattore di rischio indipendente per PAD, e il rischio di PAD è risultato aumento di 2 volte in soggetti con livelli di lipoproteina (a) al di sopra di 24 mg/dL al digiuno, è emerso inoltre che livelli elevati di Lp(a) sono associati a forme più gravi di PAD. (53)
(54)

Lo studio prospettico randomizzato InCHIANTI, ha valutato l'associazione dei livelli plasmatici di Lp(a) e PAD a livello degli arti inferiori in 1.002 italiani di età compresa tra 60 e 96 anni, in un periodo di follow-up di 6 anni. L'associazione è risultata statisticamente significativa, inoltre è emersa una correlazione tra i livelli di Lp(a) e il punteggio ABI, indicando una possibile associazione con la gravità della PAD. (55)

(53)

PARTE SPERIMENTALE

5. INTRODUZIONE

La dislipidemia è tra i più importanti fattori di rischio per danno d'organo. La più comune dislipidemia al mondo è l'ipercolesterolemia, la quale è strettamente connessa con un aumentato rischio cardiovascolare, tanto che i livelli elevati di colesterolo LDL nel plasma risultano essere all'ottavo posto tra i principali fattori di rischio per morte da patologia cardiovascolare nel 2019. (16) Oltre ad avere un forte valore prognostico, l'ipercolesterolemia è anche molto diffusa, soprattutto nella popolazione occidentale, una analisi condotta dalla WHO dal 2008 mostra come la prevalenza dell'ipercolesterolemia in soggetti di età maggiore di 18 anni arrivi al 53,7% in Europa. (17)

Nello stesso soggetto oltre alla dislipidemia è spesso presente anche l'ipertensione, un altro importante fattore di rischio cardiovascolare estremamente diffuso, a livello mondiale sono circa 1,2 miliardi le persone affette da ipertensione arteriosa. (6) Ipertensione e dislipidemia, in particolare l'ipercolesterolemia, oltre a trovarsi spesso associati, sembrano essere correlati l'uno con l'altro. (27) Nello stesso soggetto la compresenza di elevati livelli pressori e di un alterato profilo lipidico portano allo sviluppo di alterazioni strutturali e funzionali a livello del cuore e dei vasi, attraverso i meccanismi di perossidazione dei lipidi, danno endoteliale e aterosclerosi si arriva a quadri di danno d'organo vascolare diffuso. (27) (33)

Un importante fattore di rischio indipendente per patologie cardiovascolari è rappresentato dalla lipoproteina (a). (24) Questa particolare lipoproteina a bassa densità sembra essere implicata nel danno d'organo e le linee guida della Società Europea dell'Aterosclerosi considerano come valore soglia 50 mg/dL (<100 nmol/L) per identificare i soggetti con alto rischio cardiovascolare che dovrebbero iniziare una terapia farmacologica. (25) (26)

Diversi studi mostrano la presenza di una forte associazione tra lipoproteina (a) e patologie cardiovascolari, arrivando ad una incidenza da 2 a 3 volte superiore di infarto del miocardio e arteriopatia periferica nei soggetti con elevati livelli di Lp(a) rispetto

alla popolazione con valori considerati nella norma. Nella popolazione ipertesa questa particolare lipoproteina è sicuramente coinvolta nei processi di aterogenesi che coinvolgono i vari letti arteriosi, essendo uno dei principali vettori di fosfolipidi ossidati. Vi sono inoltre altri meccanismi che spiegano il coinvolgimento dell'Lp(a) nell'insorgenza di danno d'organo. Lp(a) è anche in grado di inibire la fibrinolisi, quindi è correlata ad un aumento degli eventi trombotici. L'inibizione della fibrinolisi nei siti di rottura delle placche aterosclerotiche è un altro dei meccanismi con cui Lp(a) concorre all'insorgenza di eventi cardiovascolari come ictus e infarto del miocardio. (24)(47)

La lipoproteina (a) è fortemente associata alla composizione e alla vulnerabilità delle placche, più che alla loro estensione. (50)

Oltre ad essere proinfiammatoria, proaterogena e protrombotica l'Lp(a) sembra essere coinvolta nel danno d'organo anche attraverso meccanismi di danno diretto, ad esempio a livello renale si è visto che vengono danneggiate direttamente le cellule mesangiali già da concentrazioni considerate fisiologiche di lipoproteina (a). (51) (52).

Quindi, sulla base delle evidenze provenienti dagli studi presenti in letteratura, lo scopo del nostro studio è stato quello di andare a valutare l'associazione tra livelli di Lp(a) al di sopra di 50 mg/dL e la prevalenza di danno d'organo vascolare in un campione di soggetti ipertesi e/o dislipidemici afferenti al Centro di Riferimento della Regione Marche per l'ipertensione arteriosa e le patologie cardiovascolari, "Hypertension Excellence Centre" della European Society of Hypertension e Centro LIPIGen della SISA.

6.MATERIALI E METODI

6.1 Popolazione in esame

Per questo studio sono stati reclutati 170 pazienti ipertesi e/o dislipidemiche afferenti consecutivamente al Centro di Riferimento della Regione Marche per l'ipertensione arteriosa e le patologie cardiovascolari per lo studio delle dislipidemie, da marzo 2021 ad aprile 2023.

Sono stati inclusi solo pazienti dislipidemiche e/o ipertesi (SBP \geq 140 mmHg e/o DBP \geq 90 mmHg) (1), sia in trattamento che senza terapia farmacologica, che avevano a disposizione un dosaggio per Lp(a).

Ai pazienti arruolati, sono stati rilevati, mediante prelievi ematici, i valori di lipidi plasmatici quali: colesterolo totale, trigliceridi, colesterolo HDL, colesterolo non-HDL, Apo-B e Lp(a) misurata in mg/dL, glicemia basale, colesterolo LDL stimato tramite formula di Friedewald (colesterolo totale – (colesterolo HDL + 1/5 dei trigliceridi)) oppure algoritmo di Martin-Hopkins che prevede una rivisitazione della formula di Friedewald, dato che invece che dividere il valore dei trigliceridi per un fattore pari a 5, divide il valore dei trigliceridi per un fattore che varia da 3,1 a 9,5, calcolato mediante una tabella a 180 celle che accoppia il valore dei trigliceridi al colesterolo non-HDL (56) o misurazione diretta. Inoltre è stata misurata la pressione arteriosa su entrambe le braccia simultaneamente e/o mediante ABPM.

Per ogni paziente sono stati presi in esame anche dati antropometrici ed anamnestici:

- età;
- sesso;
- dati antropometrici: peso (kg), altezza (m), circonferenza addominale (cm), BMI;
- Abitudine tabagica;
- Familiarità per IMA e/o ictus;
- Presenza di comorbidità: diabete mellito, AOP e ateromasi carotidea, dislipidemie e ipertensione arteriosa;

- Storia personale di cardiopatia ischemica e ictus/TIA;
- Anamnesi farmacologica, in particolare per dislipidemie ed ipertensione;
- Per ogni paziente, è stata valutata la presenza di danno d'organo, in particolare sono stati presi in esame la presenza di:
 - Ipertrofia ventricolare sinistra mediante esame ecocardiografico;
 - Presenza di placche aterosclerotiche carotidee mediante ecoColorDoppler carotideo;

Malattia renale cronica mediante la valutazione del rapporto albuminuria-creatinuria (mg/dL), creatinina plasmatica (mg/dL) ed eGFR mediante formula CKD-EPI.

6.2 Valutazione del profilo lipidico e della Lp(a)

Tramite prelievo di sangue venoso e successiva analisi laboratoristica del campione sono state misurate le concentrazioni plasmatiche dei lipidi al fine di valutare il profilo lipidico completo del soggetto.

La valutazione del colesterolo totale, trigliceridi, HDL e Apo-B è stata effettuata mediante analisi diretta.

Per la valutazione del colesterolo LDL, i valori sono stati ricavati mediante l'applicazione della formula di Friedewald, tranne nei casi in cui i soggetti presentavano valori di trigliceridi elevati, per cui si è preferito ricorrere al dosaggio diretto dell' C-LDL o all'utilizzo del fattore di correzione proposto da Martin/Hopkins.

Per calcolare il colesterolo non-HDL, si è utilizzata l'apposita formula: colesterolo totale - colesterolo HDL.

Per quanto riguarda le misurazioni della concentrazione di Lp(a) sono stati utilizzati entrambi i metodi immunoistochimici disponibili, per cui si sono analizzati valori espressi in nmol/L e in mg/L (per l'analisi sono stati considerati i valori in mg/dL).

6.3 Analisi statistica

L'analisi statistica è stata condotta mediante il software Statistical Package for Social Science versione 21 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) ed è stato scelto un livello di significatività (2-tailed) pari ad una $p < 0,5$. Le variabili scalari sono state espresse come media \pm deviazione Standard o come mediana e range interquartile in base alla distribuzione della variabile. Le variabili categoriche sono state espresse come percentuale. E' stato utilizzato il T-test per campioni indipendenti, il test di Wilcoxon per valutare le differenze tra le variabili scalari ed il test del chi quadrato per valutare le differenze tra variabili categoriche.

7.RISULTATI

7.1 Caratteristiche della popolazione

Caratteristiche clinico-anamnestiche

Sono stati reclutati in totale 170 pazienti ipertesi e/o dislipidemicici: 72 donne (42,4%) e 98 uomini (57,6%) con un'età media dei pazienti presi in esame di $55,5 \pm 14,1$ anni.

Distribuzione della popolazione in studio in base al sesso

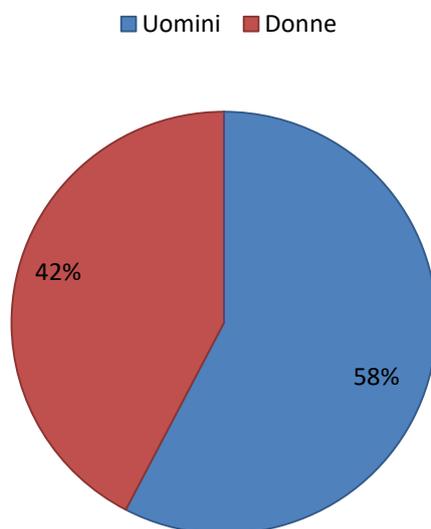


Tabella 3. Caratteristiche cliniche generali della popolazione.

Caratteristiche cliniche	
BMI, Kg/m ²	28,0 ± 5,2
Circonferenza addominale, cm	103,0 ± 17,2
Fumo	9,3 %
Familiarità per Ictus/IMA	45,6%
Eventi cardiovascolari maggiori	12,9%
Ictus/TIA	8,0%
Cardiopatia ischemica	5,5%
Ateromasi carotidea/AOP	33,1%
Ipertensione arteriosa	83,1%
Diabete mellito	8,6%
Ipertrofia ventricolare sx	42,0%

Dei 170 soggetti in studio il 54,9 % seguiva una terapia ipolipemizzante e il 68,2 % assumeva una terapia antipertensiva.

Tabella 4. Popolazione in terapia ipolipemizzante.

Terapia ipolipemizzante	
Atorvastatina	31,8%
Rosuvastatina	26,3%
Simvastatina	6,2%
Ezetimibe	40,3%

Tabella 5. Popolazione in terapia antipertensiva.

Terapia antipertensiva	
ACE inibitore	16,1%
Sartano	36,7%
Idroclorotiazide/Clortalidone/Indapamide	16,4%
Risparmiatore di potassio/Antialdosteronico	4,8%
Beta-bloccante	21,3%
Alfa-bloccante	4,9%
Calcio-antagonista	35,5%

Parametri laboratoristici

I livelli medi di colesterolo totale, cLDL, colesterolo non-HDL, ApoB100 risultavano maggiori dei limiti posti come controllati dalle linee guida europee sul management delle dislipidemie (20).

Tabella 6. Parametri laboratoristici della popolazione generale.

Parametri laboratoristici	
Profilo lipidico	
Colesterolo totale (mg/dL)	188 ± 55,8
Colesterolo HDL (mg/dL)	54,1 ± 16,19
Trigliceridi (mg/dL)	106 (77,0-145,5)
cLDL (mg/dL)	108,1 ± 45,6
Colesterolo non-HDL (mg/dL)	134 ± 54,6
ApoB100 (md/dL)	98,1 ± 36,5
Funzionalità renale	
eGFR	86,7 ± 27,5
Profilo glucidico	
Glicemia a digiuno (mg/dL)	97,0 (89,0 -104,0)

Profilo pressorio, ABPM e IAD

In base a quanto riportato dalle ultime linee guida europee (1) i soggetti dello studio presentano, in media, valori di PA sistolica e diastolica nei range “ottimale”, “normale”, “normale-alta”, “ipertensione arteriosa di primo grado”.

Tabella 7. Valori pressori medi della popolazione generale.

Braccio sinistro	
PA sistolica	132,8 ± 16,4
PA diastolica	79,5 ± 10,2
Braccio destro	
PA sistolica	132,8 ± 16,2
PA diastolica	78,5 ± 10,4

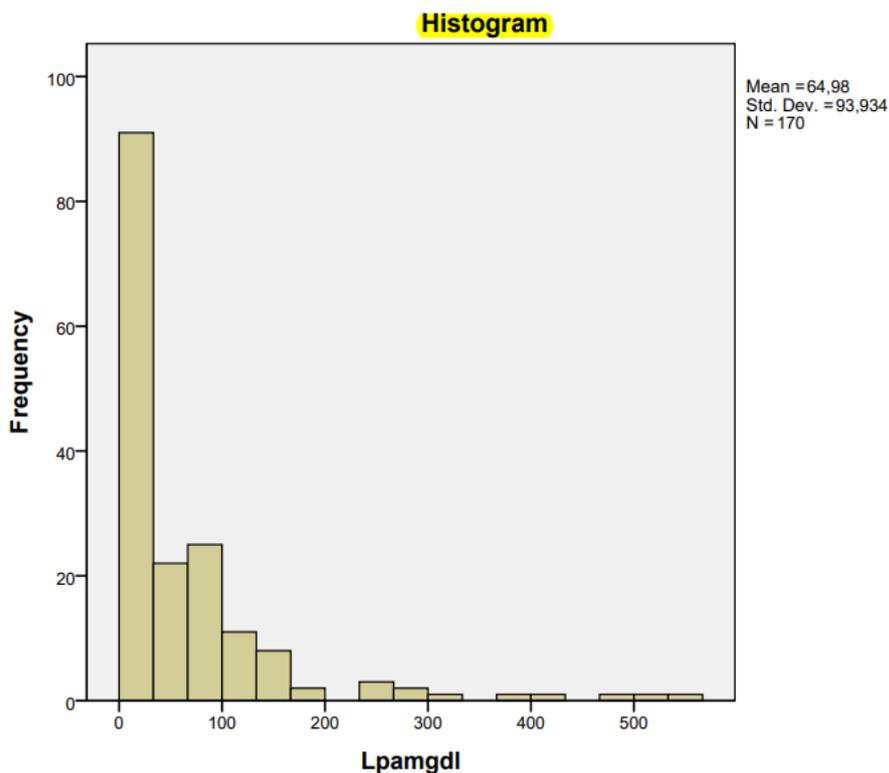
Andando ad analizzare la differenza di pressione tra i due arti superiori (IAD), questa è risultata >5 mmHg nel 31,7 % della popolazione.

Tabella 8. Valori pressori nelle 24h tramite misurazione ABPM della popolazione generale.

ABPM	
PA media delle 24h	
PA sistolica	126,7 ± 10,4
PA diastolica	79,5 ± 9,7
PA media diurna	
PA sistolica media	130 ± 13,9
PA diastolica media	85,6 ± 9,6
PA media notturna	
PA sistolica media notturna	117,4 ± 15,7
PA diastolica media notturna	71,2 ± 10,6

Valore Lp(a)

All'interno della campione analizzato il valore dell'Lp(a) misurato in mg/dL è risultato in media di 28,8 (9,7 – 86,5). Il 40,6% della popolazione in esame aveva un valore dell'Lp(a) superiore a 50 mg/dL. La maggior parte della popolazione aveva livelli di Lp(a) compresi tra 0 e 35 mg/dL come mostrato dall'istogramma seguente:



7.2 Caratteristiche della popolazione in base ai valori di Lp(a)

Caratteristiche clinico-anamnestiche

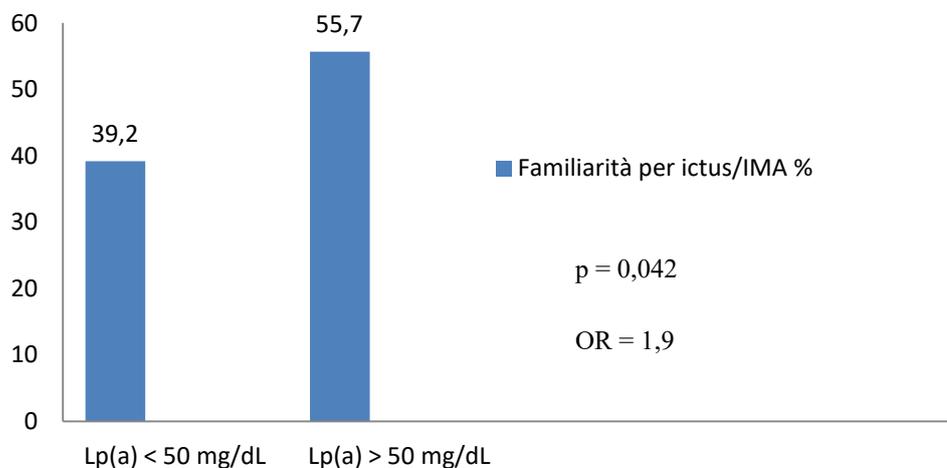
Tra i soggetti con un livello di Lp(a) < 50 mg/dL il 58,4% erano di sesso maschile, mentre tra i soggetti con Lp(a) > 50 mg/dL gli uomini erano 56,5 %, questo dato non è risultato statisticamente significativo ($p = 0,806$).

Tabella 9. Caratteristiche clinico-anamnestiche di pazienti con Lp(a) maggiore o minore di 50 mg/dL.

Caratteristiche cliniche	Lp(a)<50 mg/dL	Lp(a)>50 mg/dL	P value
Età, aa	56,4 ± 13,5	54,3 ± 15,0	0,347
BMI, Kg/m ²	28,6 ± 5,5	27,2 ± 4,5	0,086
Circonferenza addominale, cm	101,9 ± 16,0	104,6 ± 19,1	0,484
Fumo, %	10%	8,2%	0,703
Familiarità Ictus/IMA,%	39,2%	55,7%	0,042
Eventi cardiovascolari maggiori	16%	7,9%	0,135
Ictus/TIA	9%	6,3%	0,543
Cardiopatìa ischemica	7%	3,2%	0,298
Ateromasia carotidea/AOP	30,2%	37,7%	0,331
Ipertensione arteriosa	88,1%	75,4%	0,032
Diabete mellito	9,1%	7,8%	0,776
Ipertrofia ventricolare sx	44,4%	39,1%	0,704

Dall'analisi di quanto riportato in tabella 9 emerge un'associazione statisticamente significativa tra la familiarità per ictus/IMA e valori elevati di Lp(a), infatti la probabilità di familiarità per Ictus/IMA nei pazienti con Lp(a) > 50 mg/dL è quasi 2 volte maggiore (OR=1,9) rispetto ai pazienti con Lp(a) < 50 mg/dL.

Grafico 1. Familiarità per ictus / IMA in pazienti con Lp(a) maggiore o minore di 50 mg/dL.



Fra i soggetti con Lp(a) < 50 mg/dL il 55,1% era in terapia ipolipemizzante, mentre tra i soggetti con Lp(a) > 50 mg/dL il 54,5 % assumeva terapia ipolipemizzante. Questo dato non è risultato statisticamente significativo (p = 0,944)

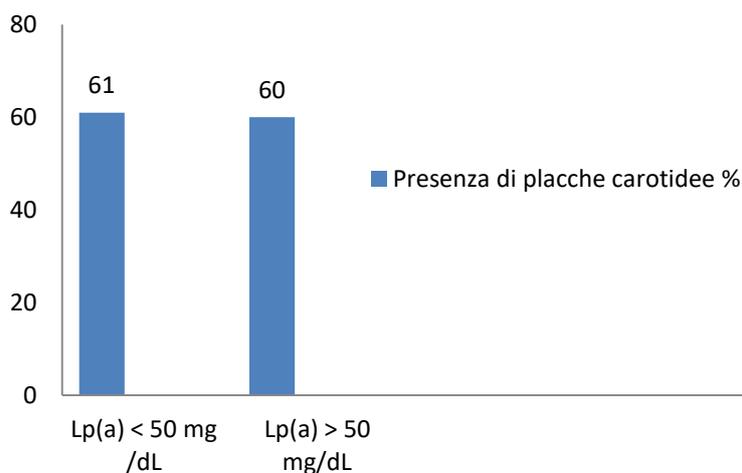
Parametri laboratoristici

Parametri laboratoristici			
Variabile	Lp(a)<50 mg/dL	Lp(a)> 50 mg/dL	P Value
Profilo lipidico			
Colesterolo totale, mg/dL	185,2 ± 58,5	192,2 ± 51,4	0,427
HDL, mg/dL	54,9 ± 16,6	52,7 ± 15,5	0,392
cLDL,mg/dL	105,9 ± 45,8	111,29 ± 45,5	0,468
Colesterolo non-HDL, mg/dL	129,9 ± 55,3	140,2 ± 53,3	0,256
ApoB100	95,6 ± 37,3	102,0 ± 35,5	0,421
Funzione renale			
eGFR	86,0 ± 27,1	87,9 ± 28,2	0,673
Profilo glucidico			
glicemia (mg/dL)	103,9 ± 39,7	100,2 ± 21,6	0,474

7.3 Associazione tra Lp(a) e danno d'organo vascolare

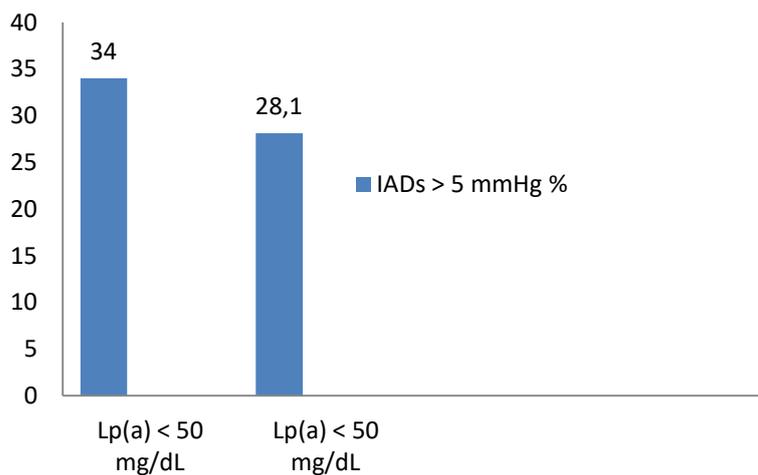
I grafici 2,3 riportano la percentuale di pazienti con placche carotidee e una differenza di pressione sistolica interbrachiale maggiore di 5 mmHg nei pazienti con Lp(a) > o < di 50 mg/dL. Non sono state riscontrate associazioni statisticamente significative tra i due gruppi analizzati nei grafici 2,3.

Grafico 2. Presenza di placche carotidee in pazienti con Lp(a) maggiore o minore di 50 mg/dL.



p = 0,934

Grafico 3. Presenza di IADs > 5 mmHg in pazienti con Lp(a) maggiore o minore di 50 mg/dL.



p = 0,431

Non sono state riscontrate associazioni statisticamente significativa tra i livelli di Lp(a) e l'ecogenicità delle placche ($p = 0,738$) e tra Lp(a) e la gravità di stenosi della placca ($p = 0,619$).

Tra i soggetti con ateromasia carotidea o AOP è stata confrontata l'età media di coloro che avevano un Lp(a) < 50 mg/dL, pari a $63,9 \pm 9,1$, e l'età media dei pazienti con Lp(a) > 50 mg/dL, pari a $62,9 \pm 13,0$, non è stata riscontrata una associazione statisticamente significativa ($p = 0,731$).

8.DISCUSSIONE

L'obiettivo di questo studio era quello di valutare l'esistenza di una associazione tra i valori di Lp(a) e la presenza di danno d'organo vascolare in una popolazione ipertesa. Il valore di Lp(a) considerato come cut-off nello studio è di 50 mg/dL, valore considerato dalle linee guida della Società Europea dell'Aterosclerosi per individuare i soggetti ad alto rischio cardiovascolare. (25) (26)

I 170 pazienti arruolati nello studio erano tutti soggetti ipertesi e/o dislipidemici afferenti al Centro di Riferimento della Regione Marche per l'ipertensione arteriosa e le patologie cardiovascolari, "Hypertension Excellence Centre" della European Society of Hypertension e Centro LIPIGen della SISA. Gli ipertesi erano prevalentemente in trattamento anti-ipertensivo; più della metà dei dislipidemici in trattamento ipolipemizzante. I valori di PA sistolica e diastolica rientravano nei range "ottimale", "normale", "normale-alta", "ipertensione arteriosa di primo grado".

Nel 40,6% dei pazienti (69 soggetti su 170) è stato riscontrato un valore di Lp(a) > 50 mg/dL.

All'anamnesi il 45,6% dei pazienti riferiva una familiarità per ictus/IMA, andando a rapportare questo dato con i valori di Lp(a) è stata trovata una associazione statisticamente significativa, il 55,7% dei soggetti con Lp(a) > 50 mg/dL aveva familiarità positiva per ictus o infarto del miocardio, contro il 39,2% dei soggetti con valore più basso di Lp(a) ($p = 0,042$), la presenza di lipoproteina (a) aumentata è risultata correlata con una probabilità due ($OR=1,9$) volte maggiore di avere familiari con pregresso ictus o infarto del miocardio.

Andando a valutare la presenza di danno d'organo vascolare in funzione dei livelli di Lp(a) non è stata trovata una associazione statisticamente significativa, in particolare tra valori di Lp(a) > 50 mg/dL e la presenza di placche aterosclerotiche a livello delle carotidi o la presenza di una IADs > 5mmHg. Anche le caratteristiche delle placche : ecogenicità e gravità di stenosi, non sono risultate associate in maniera statisticamente significativa con i livelli di Lp(a).

9.CONCLUSIONE

Il nostro studio il cui obiettivo era di individuare una correlazione tra $Lp(a) > 50$ mg/dL e la presenza di danno d'organo vascolare, non ha evidenziato associazioni statisticamente significative, questo potrebbe essere dovuto in parte ai limiti del nostro studio dovuti alla scarsa grandezza del campione analizzato (170 pazienti) ed al disegno dello stesso.

Lo studio prendeva infatti in considerazione la presenza di danno d'organo e soprattutto di placche aterosclerotiche a livello carotideo, non l'incidenza nel tempo. Sarebbe stato opportuno valutare la presenza di placche in sottogruppi distinti per fasce di età, questo non è stato possibile per il numero limitato di pazienti a disposizione.

È emersa però la presenza di una associazione statisticamente significativa tra la familiarità per ictus e infarto acuto del miocardio e livelli di $Lp(a) > 50$ mg/dL, questo ci potrebbe permettere di considerare la lipoproteina (a) come un possibile fattore di rischio per danno d'organo, questo dato inoltre non è influenzato dall'età dei soggetti analizzati nel campione.

La probabilità di avere un familiare con storia di ictus o infarto 2 volte maggiore nei soggetti con $Lp(a) > 50$ mg/dL emersa dal nostro studio, insieme alle evidenze di altri studi, che riportano una incidenza di infarto del miocardio o arteriopatia periferica da 2 a 3 volte maggiore nei soggetti con valori elevati di lipoproteina (a) (47) e una correlazione statisticamente significativa con stenosi e rottura di placca, con trombosi della stessa (49) ci permettono di confermare l'utilità della valutazione della $Lp(a)$ come fattore di rischio per danno d'organo vascolare.

Pertanto si conferma l'utilità della valutazione dei livelli di lipoproteina (a) nella valutazione globale del rischio cardiovascolare del paziente, soprattutto se c'è una storia familiare positiva per eventi cardiovascolari nei parenti di primo grado, al fine di individuare le strategie terapeutiche più adatte per prevenire la comparsa di danno d'organo vascolare.

BIBLIOGRAFIA

- (1) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension.
- (2) 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement
- (3) Zhou, B., Perel, P., Mensah, G.A. et al. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nat Rev Cardiol* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00559-8>
- (4) https://www.who.int/health-topics/hypertension#tab=tab_1
- (5) Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol.* 2020 Apr;16(4):223-237. doi: 10.1038/s41581-019-0244-2. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32024986; PMCID: PMC7998524.
- (6) https://www.lescienze.it/news/2016/11/21/news/ipertensione_aumeto_paesi_poveri_diminuzione_ricchi-3318438/
- (7) Comunicato stampa del 17 maggio 2022 della Società italiana di ipertensione arteriosa.
- (8) <https://www.epicentro.iss.it/cardiovascolare/whd>
- (9) Aggiornamento delle linee guida europee per il trattamento dell'ipertensione arteriosa: documento del Comitato della Società Europea dell'Ipertensione, Giuseppe Mancina, 1 Stéphane Laurent, 2 Enrico Agabiti-Rosei, 3 Ettore Ambrosioni, 4 Michel Burnier, 5 Mark J. Caulfield, 6 Renata Cifkova, 7 Denis Clément, 8 Antonio Coca, 9 Anna Dominiczak, 10 Serap Erdine, 11 Robert Fagard, 12 Csaba Farsang, 13 Guido Grassi, 14 Hermann Haller, 15 Anthony Heagerty, 16 Sverre E. Kjeldsen, 17 Wolfgang Kiowski, 18 Jean Michel Mallion, 19 Athanasios Manolis, 20 Krzysztof Narkiewicz, 21 Peter Nilsson, 22 Michael H. Olsen, 23 Karl Heinz Rahn, 24 Josep Redon, 25 José Rodicio, 26 Luis Ruilope, 27,1 Roland E. Schmieder, 28,1 Harry A.J. Struijker-Boudier, 29,1 Pieter A. van Zwieten, 30,1 Margus Viigimaa, 31,1 Alberto Zanchetti^{32,1}
- (10) <https://www.endocrinologiaoggi.it/2018/10/dislipidemie/>
- (11) Fisiopatologia della sintesi delle lipoproteine intestinali. The pathophysiology of intestinal lipoprotein production; Antonina Giammanco, Maria Donata Panno, Davide Noto, Angelo B. Cefalù
- (12) StatPearls Publishing LLC, National Center for Biotechnology Information

- (13) Manuale MSD
- (14) Fredrickson DS, Lees RS, A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation*. 1965 Mar;31:321-7. doi: 10.1161/01.cir.31.3.321. PMID: 14262568.
- (15) Hegele RA, Pollex RL. Hypertriglyceridemia: phenomics and genomics. *Mol Cell Biochem*. 2009 Jun;326(1-2):35-43. doi: 10.1007/s11010-008-0005-1. Epub 2009 Jan 7. PMID: 19130180.
- (16) Pirillo, A., Casula, M., Olmastroni, E. et al. Global epidemiology of dyslipidaemias. *Nat Rev Cardiol* 18, 689–700 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00541>
- (17) <https://www.epicentro.iss.it/colesterolo/epidemiologia>
- (18) Mohamed-Yassin MS, Baharudin N, Abdul-Razak S, Ramli AS, Lai NM. Global prevalence of dyslipidaemia in adult populations: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2021 Dec 3;11(12):e049662. doi: 10.1136/bmjopen-2021-049662. PMID: 34862282; PMCID: PMC864754
- (19) *Giornale italiano di Cardiologia*, Dislipidemia i nuovi target e importanza delle terapie di associazione, Marcello Arca, Stefania Angela Di Fusco.
- (20) 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk
- (21) 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice
- (22) Un breve sguardo alle nuove linee guida europee sulla prevenzione cardiovascolare e alcune considerazioni sugli stili di vita. Giuliano Ermini , Simona Giampaoli; SIMG Bologna; Già Direttore del Dipartimento Malattie Cardiovascolari, Endocrino-metaboliche e Invecchiamento, Istituto Superiore di Sanità, Roma
- (23) Shah NP, Pajidipati NJ, McGarrah RW, Navar AM, Vemulapalli S, Blazing MA, Shah SH, Hernandez AF, Patel MR. Lipoprotein (a): An Update on a Marker of Residual Risk and Associated Clinical Manifestations. *Am J Cardiol*. 2020 Jul 1;126:94-102. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.03.043. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32336532; PMCID: PMC7376542.
- (24) Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association Don P. Wilson, MD* , Terry

- A. Jacobson, MD, Peter H. Jones, MD, Marlys L. Koschinsky, PhD, Catherine J. McNeal, MD, PhD, Børge G. Nordestgaard, MD, DMSc, Carl E. Orringer, MD
- (25) de Boer LM, Oorthuys AOJ, Wiegman A, Langendam MW, Kroon J, Spijker R, Zwinderman AH, Hutten BA. Statin therapy and lipoprotein(a) levels: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2022 May 5;29(5):779-792. doi: 10.1093/eurjpc/zwab171. PMID: 34849724.
- (26) O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, Im K, Lira Pineda A, Wasserman SM, Češka R, Ezhov MV, Jukema JW, Jensen HK, Tokgözoğlu SL, Mach F, Huber K, Sever PS, Keech AC, Pedersen TR, Sabatine MS. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2019 Mar 19;139(12):1483-1492. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184. PMID: 30586750.
- (27) Documento ufficiale della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa: Ipercolesterolemia nel paziente iperteso
- (28) Cicero AFG, D'Addato S, Veronesi M, et al., Brisighella Heart Study Group. Relationship between blood pressure, cholesterolemia and serum apolipoprotein B in a large population sample: the Brisighella Heart Study. *J Hypertens* 2012;30(3):492-6
- (29) Davidson MH. Apolipoprotein measurements: is more widespread use clinically indicated? *Clin Cardiol* 2009;32(9):482-6
- (30) hang Y, Li S, Xu RX, et al. Distribution of high-density lipoprotein subfractions and hypertensive status: a cross-sectional study. *Medicine* 2015;94(43):e1912
- (31) Thomas F, Bean K, Guize L, et al. Combined effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular mortality in young (<55) men and women. *Eur Heart J* 2002; 23:528 e35.
- (32) G, Facchetti R, Bombelli M, et al. Relationship of office, home and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population. *Hypertension* 2005;45: 1
- (33) The Different Facets of Dyslipidemia and Hypertension in Atherosclerosis
 Jessica Hurtubise 1 & Krystie McLellan1 & Kevin Durr1 & Oluwadara Onasanya1 & Daniel Nwabuko1 & Joseph Fomusi Ndisang
Curr Atheroscler Rep (2016) 18: 82 DOI 10.1007/s11883-016-0632-z

- (34) Willeit P, Tschiderer L, Allara E, Reuber K, Seekircher L, Gao L, Liao X, Lonn E, Gerstein HC, Yusuf S, Brouwers FP, Asselbergs FW, Van Gilst W, Anderssen SA, Grobbee DE, Kastelein JJP, Visseren FLJ, Ntaios G, Hatzitolios AI, Savopoulos C, Nieuwkerk PT, Stroes E, Walters M, Higgins P, Dawson J, Gresele P, Guglielmini G, Migliacci R, Ezhov M, Safarova M, Balakhonova T, Sato E, Amaha M, Nakamura T, Kapellas K, Jamieson LM, Skilton M, Blumenthal JA, Hinderliter A, Sherwood A, Smith PJ, van Agtmael MA, Reiss P, van Vonderen MGA, Kiechl S, Klingenschmid G, Sitzer M, Stehouwer CDA, Uthoff H, Zou Z-Y, Cunha AR, Neves MF, Witham MD, Park H-W, Lee M-S, Bae J-H, Bernal E, Wachtell K, Kjeldsen SE, Olsen MH, Preiss D, Sattar N, Beishuizen E, Huisman MV, Espeland MA, Schmidt C, Agewall S, Ok E, Aşçi G, de Groot E, Grooteman MPC, Blankestijn PJ, Bots ML, Sweeting MJ, Thompson SG, Lorenz MW, PROG-IMT and the Proof-ATHERO Study Groups Carotid Intima-Media Thickness Progression as Surrogate Marker for Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of 119 Clinical Trials Involving 100 667 Patients. *Circulation*. 2020 Aug 18;142(7):621-642
- (35) Toikka JO, Laine H, Ahotupa M, Haapanen A, Viikari JS, Hartiala JJ, Raitakari OT. Increased arterial intima-media thickness and in vivo LDL oxidation in young men with borderline hypertension. *Hypertension*. 2000; 36(6):929-33
- (36) Alloubani A, Nimer R, Samara R. Relationship between Hyperlipidemia, Cardiovascular Disease and Stroke: A Systematic Review. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17(6):e051121189015. doi: 10.2174/1573403X16999201210200342. PMID: 33305711; PMCID: PMC8950504.
- (37) Cordero A, Rodríguez-Mañero M, Fácila L, Fernández-Olmo MR, Gómez-Martínez MJ, Valle A, et al. Prevention of myocardial infarction and stroke with pcsk9 inhibitors treatment: a metanalysis of recent randomized clinical trials 2020. <http://dx.doi.org/10.1007/s40200-020-00557-6>
- (38) Huang Y, Li W, Dong L, Li R, Wu Y. Effect of statin therapy on the progression of common carotid artery intima-media thickness: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Atheroscler Thromb* 2013;20 (1):108-21.

- (39) Il calcio coronarico: dall'eziopatogenesi alla pratica clinica, Ratti C, Menozzi M, Chiurlia E, et al. Coronaric calcium: from aetiopathogenesis to clinical practice. Trends Med 2004; 4(3):183-190. © 2004 Pharma Project Group srl
- (40) <https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/s/sindrome-metabolica#diagnosi>
- (41) Abd Alamir M, Goyfman M, Chaus A, Dabbous F, Tamura L, Sandfort V, Brown A, Budoff M. The Correlation of Dyslipidemia with the Extent of Coronary Artery Disease in the Multiethnic Study of Atherosclerosis. J Lipids. 2018 Mar 27;2018:5607349. doi: 10.1155/2018/5607349. PMID: 29785308; PMCID: PMC5892234.
- (42) Schoepe R, McQuillan S, Valsan D, Teehan G. Atherosclerotic Renal Artery Stenosis. Adv Exp Med Biol. 2017;956:209-213. doi: 10.1007/5584_2016_89. PMID: 27873231.
- (43) Cappelli P. Dyslipidemia in chronic kidney disease. Trends Med 2007; 7(2):97-112. © 2007 Pharma Project Group srl
- (44) Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. Am J Physiol Renal Physiol. 2006 Feb;290(2):F262-72. doi: 10.1152/ajprenal.00099.2005. PMID: 16403839
- (45) Cote MC, Ligeti R, Cutler BS, Nelson PR. Management of hyperlipidemia in patients with vascular disease. J Vasc Nurs. 2003 Jun;21(2):63-7; quiz 68-9. doi: 10.1016/s1062-0303(03)00035-9. PMID: 12813414
- (46) Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi 2014; 5 (4): 50-64 , Ankle brachial index e arteriopatia periferica Ankle brachial index and peripheral arterial disease Margherita Bernetti, Andrea Berni, Maria Boddi Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze
- (47) Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease. Clin Chem. 2021 Jan 8;67(1):154-166. doi: 10.1093/clinchem/hvaa247. PMID: 33236085.
- (48) Welsh P, Welsh C, Celis-Morales CA, Brown R, Ho FK, Ferguson LD, Mark PB, Lewsey J, Gray SR, Lyall DM, Gill JMR, Pell JP, de Lemos JA, Willeit P, Sattar N. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease: prediction, attributable risk fraction, and estimating benefits from novel interventions. Eur J Prev Cardiol. 2022 Feb 9;28(18):1991-2000. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa063. PMID: 33624048.

- (49) Klein JH, Hegele RA, Hackam DG, Koschinsky ML, Huff MW, Spence JD. Lipoprotein(a) is associated differentially with carotid stenosis, occlusion, and total plaque area. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008 Oct;28(10):1851-6. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.169292. Epub 2008 Jul 3. PMID: 18599799.
- (50) van Dam-Nolen DHK, van Dijk AC, Crombag GAJC, Lucci C, Kooi ME, Hendrikse J, Nederkoorn PJ, Daemen MJAP, van der Steen AFW, Koudstaal PJ, Kronenberg F, Roeters van Lennep JE, Mulder MT, van der Lugt A. Lipoprotein(a) levels and atherosclerotic plaque characteristics in the carotid artery: The Plaque at RISK (PARISK) study. *Atherosclerosis.* 2021 Jul;329:22-29. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.004. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34216874.
- (51) Florian Kronenberg, MD, Gerd Utermann, MD, and Hans Dieplinger, PhD. *American Journal of Kidney Disease*, Vol 27, no 1, January 1996, Lipoprotein (a) in renal disease. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(96\)90026-8](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(96)90026-8)
- (52) Greibcr S, Gutenkunst M, Pavenst;idt H, Galle J, Schollmeyer P, Wanner C: Lipoprotein(a) induziert Proliferation und Onkogen-Aktivierung in kultivierten Mesangialzellen: Effekte von Sauerstoffradikalen. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 23:410, 1994 (abstr)
- (53) Kosmas CE, Silverio D, Sourlas A, Peralta R, Montan PD, Guzman E, Garcia MJ. Role of lipoprotein (a) in peripheral arterial disease. *Ann Transl Med.* 2019 Sep;7(Suppl 6):S242. doi: 10.21037/atm.2019.08.77. PMID: 31656821; PMCID: PMC6789348.
- (54) Cheng SW, Ting AC, Wong J. Lipoprotein (a) and its relationship to risk factors and severity of atherosclerotic peripheral vascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;14:17-23.
- (55) Volpato S, Vigna GB, McDermott MM, et al. Lipoprotein(a), inflammation, and peripheral arterial disease in a community-based sample of older men and women (the InCHIANTI study). *Am J Cardiol* 2010;105:1825-30.
- (56) <https://clinicalsci.info/ldl-cholesterol-calculation-equations/>