



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

---

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**RUOLO DELLA LP(a) NELLA  
RICLASSIFICAZIONE DEL RISCHIO  
CARDIOVASCOLARE NELLA  
POPOLAZIONE IPERTESA**

Relatore: Chiar.mo  
**Prof. Riccardo Sarzani**

Tesi di Laurea di:  
**Amanda Conti**

Correlatore: Chiar.mo  
**Dott. Francesco Spannella**

A.A. 2022/2023

# SOMMARIO

<b>PARTE INTRODUTTIVA .....</b>	<b>2</b>
<b>1. <i>DISLIPIDEMIE</i> .....</b>	<b>2</b>
1.1 Definizione ed epidemiologia .....	2
1.2 Eziologia .....	4
1.3 Fisiopatologia.....	4
1.4 Classificazione .....	6
1.5 Diagnosi .....	8
<b>2. <i>RISCHIO CARDIOVASCOLARE</i>.....</b>	<b>11</b>
2.1 Definizione ed epidemiologia .....	11
2.2 Valutazione e calcolo del rischio .....	13
2.3 Management e terapia .....	24
<b>3. <i>LP (a)</i>.....</b>	<b>31</b>
3.1 Definizione.....	31
3.2 Eziologia e fisiopatologia.....	31
3.3 Epidemiologia .....	33
3.4 Misurazione.....	34
<b>4. <i>RUOLO DELLA LP(a) NEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE</i> .....</b>	<b>35</b>
4.1 Aspetti generali .....	35
4.2 Ruolo nella prevenzione primaria .....	35
4.3 Ruolo nella prevenzione secondaria.....	39
4.4 Management e terapie .....	40
<b>PARTE SPERIMENTALE .....</b>	<b>42</b>
<b>5. <i>INTRODUZIONE</i> .....</b>	<b>42</b>
<b>6. <i>MATERIALI E METODI</i>.....</b>	<b>44</b>
6.1 Popolazione in esame.....	44
6.2 Valutazione del profilo lipidico e della Lp(a) .....	45
6.3 Analisi statistica .....	45
<b>7. <i>RISULTATI</i>.....</b>	<b>46</b>
7.1 Caratteristiche generali della popolazione .....	46
7.2 Caratteristiche della popolazione in base al rischio cardiovascolare .....	51
7.3 Associazione tra Lp(a) e rischio cardiovascolare.....	55
<b>8. <i>DISCUSSIONE</i> .....</b>	<b>60</b>
<b>9. <i>CONCLUSIONI</i>.....</b>	<b>62</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>63</b>

# **PARTE INTRODUTTIVA**

## ***1. DISLIPIDEMIE***

### ***1.1 Definizione ed epidemiologia***

Le dislipidemie sono patologie croniche comunemente diagnosticate e trattate. Sono definite dall'alterazione del profilo lipidico plasmatico e dall'aumento delle concentrazioni sieriche di colesterolo, di trigliceridi o di entrambi (1,2). I valori di colesterolemia e trigliceridemia considerati normali e desiderabili si basano sia su valutazioni epidemiologiche che sui risultati della ricerca di base e vanno correlati alla presenza di fattori di rischio individuali (3).

Colesterolo e trigliceridi sono molecole idrofobiche che circolano nel sangue all'interno di particelle chiamate lipoproteine e costituite da un core lipidico circondato da una doppia membrana fosfolipidica e da apolipoproteine. Le apolipoproteine hanno la funzione di stabilizzare le particelle, ma fungono anche da ligandi per i recettori e da cofattori per gli enzimi e molecole di trasporto.

Le lipoproteine sono distinte in quattro tipologie in base alle loro funzioni, dimensioni, densità, contenuto di lipidi e apolipoproteina caratterizzante e vengono classificate in:

- Chilomicroni
- VLDL (very low-density lipoprotein);
- IDL (intermediate-density lipoprotein);
- LDL (low-density lipoprotein);
- HDL (high-density lipoprotein) (1).

L'Istituto Superiore di Sanità italiano ha avviato il "Progetto Cuore" che si occupa di misurare i fattori di rischio cardiovascolare in campioni di popolazione adulta e i dati provenienti dalle indagini effettuate hanno evidenziato che nel periodo 1998-2002, il 21%

degli uomini e il 23% delle donne di età compresa tra i 35 e 74 anni è ipercolesterolemico (cioè ha un valore di colesterolemia totale  $\geq 240$  mg/dL) oppure è in trattamento per questa patologia; mentre il 37% degli uomini e il 34% delle donne è in una condizione definita “*borderline*”, quindi di colesterolemia totale compresa fra 200 e 239 mg/dL. Inoltre, il 24% degli uomini e il 39% delle donne di età compresa tra i 65 e 74 anni sono ipercolesterolemici ed il 36% degli uomini e il 38% delle donne è *borderline*. Anche le donne in menopausa costituiscono una classe a rischio di ipercolesterolemia: in Italia, il 36% delle donne in menopausa, in un campione di età media di 62 anni, ha un valore di colesterolo plasmatico  $\geq 240$  mg/dL, il 38% è in una condizione *borderline* o in trattamento farmacologico.

Il sistema di sorveglianza Passi ha condotto uno studio con campioni di popolazione di età compresa tra i 18 e i 69 anni e, secondo questi dati, al 79% della popolazione la colesterolemia è stata valutata almeno una volta nella vita e nel 24% dei casi è stata fatta una diagnosi di ipercolesterolemia. Inoltre, sono state individuate differenze significative tra le varie Regioni italiane, sia per la misurazione della colesterolemia una volta nella vita che per la diagnosi di ipercolesterolemia (4).

Lo studio “*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, riporta dati raccolti su circa 147 milioni di persone provenienti da Inghilterra, Germania, Giappone, Giordania, Messico, Scozia, Thailandia e Stati Uniti ed evidenzia come gran parte della popolazione di Paesi con diversi livelli di reddito non venga trattata per l’ipercolesterolemia o ignora l’esistenza di cure per la stessa. In questo studio sono stati analizzati dati sulla misura del colesterolo sierico totale e sull’impiego della terapia farmacologica e sono emerse situazioni differenti a seconda dei vari Paesi: in Thailandia, nonostante un aumento delle diagnosi di ipercolesterolemia, si nota uno scarso impiego della terapia farmacologica; mentre in Paesi a reddito maggiore, come Inghilterra, Giappone e Scozia, la percentuale di casi non diagnosticati decresce all’aumentare dell’età media della popolazione. Negli Stati Uniti questo trend si osserva soltanto nella popolazione maschile. La percentuale di casi diagnosticati, ma non trattati, diminuisce con l’avanzare dell’età in tutti i Paesi analizzati, tranne che in Germania, Giordania e Messico. In Inghilterra e negli Stati Uniti, un’analisi relativa al periodo 1993-2006, evidenzia la riduzione del numero di casi non diagnosticati.

In particolare, in Inghilterra si è passati dal 61,9% al 42,4% negli uomini e dal 75,1% al 53% nelle donne; negli Stati Uniti il valore per la popolazione maschile è sceso dal 30,4% al 25,1%, mentre nelle donne dal 33% al 26,5% (4,5).

## ***1.2 Eziologia***

Le dislipidemie sono distinte in primarie e secondarie.

Le dislipidemie primarie sono conseguenti a mutazioni genetiche che determinano un'eccessiva produzione o una difettosa eliminazione di trigliceridi e di colesterolo LDL, oppure una ridotta produzione o un'eccessiva eliminazione di HDL, ma sono anche influenzate da fattori ambientali ed alimentari.

Le dislipidemie secondarie, invece, sono dovute alla presenza di patologie primitive e rappresentano la classe di alterazioni lipidiche più frequenti nella popolazione adulta e nei Paesi ad alto reddito. Lo stile di vita sedentario, associato ad una dieta eccessivamente calorica e ricca di grassi saturi e colesterolo, rappresenta la causa principale delle dislipidemie secondarie; mentre tra le altre cause si riconoscono il diabete mellito, la nefropatia cronica, le disgammaglobulinemie (LES, mieloma multiplo), l'abuso di alcol, l'ipotiroidismo, la cirrosi biliare primitiva e le altre malattie colestatiche del fegato ed i farmaci (tiazidici, beta-bloccanti, retinoidi, nuovi antivirali, ciclosporina, tacrolimus, estrogeni, progestinici e glucocorticoidi). Tra le cause secondarie di bassi livelli di colesterolo HDL ci sono il fumo di sigaretta, l'uso di steroidi anabolizzanti, l'infezione da HIV e la sindrome nefrotica (2,1,3).

## ***1.3 Fisiopatologia***

Il colesterolo svolge molteplici ed importanti ruoli fisiologici come costituente delle membrane plasmatiche, precursore per la sintesi di ormoni steroidei, acidi biliari, ossisteroli e modificatore dei neurotrasmettitori. I trigliceridi, invece, rappresentano una fonte energetica per i muscoli e per il tessuto adiposo.

I lipidi possono essere assorbiti dagli alimenti o sintetizzati dagli epatociti e sono tutti fisiologicamente importanti, ma trigliceridi e colesterolo sono tra quelli che contribuiscono maggiormente allo sviluppo di condizioni patologiche. In particolare, i trigliceridi sono per la maggior parte di origine alimentare, mentre la quota preponderante del colesterolo deriva dalla sintesi epatica (1).

I trigliceridi, introdotti con l'alimentazione, vengono metabolizzati nello stomaco e nel duodeno in monogliceridi e acidi grassi liberi grazie all'azione della lipasi gastrica, all'emulsificazione dovuta alla peristalsi dello stomaco, alla lipasi pancreatica e ai sali biliari (2,6). Questo porta alla formazione di micelle che li veicolano fino ai villi intestinali, dove gli acidi grassi vengono assorbiti dalle proteine di trasporto che si trovano sugli enterociti, poi sintetizzati nuovamente in trigliceridi attraverso un processo costituito da varie fasi che vede la partecipazione della diacilglicerolo O-aciltransferasi, ed infine inclusi insieme al colesterolo all'interno dei chilomicroni (1,6).

Il colesterolo può essere sintetizzato de novo, a partire dall'Acetil-CoA, attraverso una via enzimatica caratterizzata dall'azione della HMG-CoA reduttasi (1); mentre il colesterolo introdotto con la dieta è assorbito dagli enterociti del duodeno e del digiuno, dove grazie all'azione della bile e degli enzimi pancreatici viene emulsionato in micelle ed internalizzato attraverso un trasportatore attivo, noto come Niemann-Pick C-like1 (NPC1L1) e successivamente escreto nel lume intestinale o nella bile, tramite i trasportatori ABCG5 e ABCG8, ed eliminato dall'organismo. Nell'enterocita può anche essere esterificato da ACAT2 e prendere la via del reticolo endoplasmatico, dove insieme ai trigliceridi dà origine ai chilomicroni, lipoproteine caratterizzate dalla presenza dell'apoproteina-B48 (1,2).

I chilomicroni sono lipoproteine costituite per il 90% da trigliceridi e per la restante parte da colesterolo. Queste lipoproteine assemblate nelle cellule intestinali, passano ai vasi linfatici e attraverso il dotto toracico vengono riversate nel torrente ematico. Nei tessuti periferici grazie all'azione della lipoprotein-lipasi (LPL), attivata dall'apoproteina-C2, i trigliceridi vengono idrolizzati e gli acidi grassi vengono resi disponibili per l'assorbimento cellulare; mentre i chilomicroni remnants, impoveriti di trigliceridi, ritornano al fegato e li vengono internalizzati negli epatociti (1,2).

Il fegato sintetizza le VLDL che trasportano i trigliceridi e il colesterolo esterificato, non esterificato e l'Apo-B100, l'Apo-C e l'Apo-E. Le VLDL rilasciate in circolo subiscono l'azione della LPL e diventano IDL, cioè particelle che contengono trigliceridi e colesterolo in quantità simili. Inoltre, per opera di un enzima detto CEPT, i trigliceridi contenuti nelle VLDL e nelle IDL sono anche scambiati con gli esteri del colesterolo e trasferiti alle HDL. Infine l'ulteriore deplezione di trigliceridi e arricchimento di colesterolo determina la formazione delle LDL, che trasportano il colesterolo al fegato e ai tessuti periferici grazie ai recettori per le LDL (LDLR) e all'apoproteina-B100 che ne media il legame. I complessi LDL-LDLR vengono internalizzati nella cellula e successivamente il recettore viene riciclato e riposizionato sulla membrana plasmatica. In alternativa, questo complesso può essere aggredito da una proteina detta PCSK9, che degrada il recettore e ne impedisce la riesposizione in membrana (1,2,3).

Le HDL sono lipoproteine povere di lipidi e costituite dalle apoproteine A1 e A2. Vengono sintetizzate a livello epatico ed intestinale e hanno la funzione di acquisire i lipidi provenienti dal catabolismo dei chilomicroni e delle VLDL nei tessuti periferici e mediarne il trasporto inverso al fegato (1,2).

### ***1.4 Classificazione***

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), ha adottato convenzionalmente la classificazione di Fredrickson per le dislipidemie che le distingue in sei classi in base al fenotipo, cioè all'incremento delle specifiche classi di lipoproteine e lipidi (1) (tabella 1).

Il I fenotipo è caratterizzato dall'aumento dei chilomicroni e quindi dei trigliceridi (iperchilomicronemia e ipertrigliceridemia) conseguente a deficit funzionali della LPL, sia per deficit familiare di LPL che di Apo-C2, entrambe malattie rare e autosomico recessive. Questa dislipidemia si presenta tipicamente in età pediatrica o in adolescenza e spesso è accompagnata da segni tipici come xantomi, epatosplenomegalia, lipemia retinica, sintomi neurologici focali e dolore epigastrico ricorrente. Inoltre questi soggetti sono predisposti allo sviluppo di pancreatite (7,2,3).

La seconda classe è suddivisa in tipo IIa e tipo IIb. Le prime sono definite da un aumento isolato di LDL per ridotto catabolismo delle stesse, ma con livelli di trigliceridi normali

e si tratta del fenotipo classicamente correlato all'ipercolesterolemia familiare (FH). I soggetti affetti presentano xantomatosi ed aterosclerosi accelerata (8,2). Il tipo IIb si caratterizza per l'aumento delle VLDL, delle LDL e per la riduzione delle HDL. Questo fenotipo è relativamente comune ed è correlato all'iperlipoproteinemia combinata familiare.

Il tipo III, o disbetalipoproteinemia, è invece definito dall'aumento delle IDL con un aumento plasmatico equimolare del colesterolo totale e dei trigliceridi, per ridotto catabolismo dei chilomicroni remnants e delle VLDL. Clinicamente si evidenzia la presenza di xantomi tuberosi o tuberoeruttivi e la predisposizione a malattie ed eventi cardiovascolari precoci.

Il IV tipo è definito da un'elevazione isolata delle VLDL, sia per aumentata sintesi e catabolismo normale, che per normale sintesi e catabolismo ridotto. È il fenotipo che definisce l'ipertrigliceridemia familiare e nella popolazione è una causa frequente di aumento lieve o moderato dei trigliceridi. La base molecolare è sconosciuta, ma si pensa che possa essere poligenica e richiedere la presenza di un fattore secondario affinché si manifesti clinicamente. Gli individui affetti presentano aumento del rischio cardiovascolare, obesità, insulino-resistenza, iperglicemia, ipertensione e iperuricemia.

Nel tipo V o iperlipidemia familiare combinata, si riscontra l'elevata presenza di chilomicroni e VLDL nel plasma e anche in questi individui sono frequenti le manifestazioni cliniche come xantomi eruttivi, lipemia retinica, epatosplenomegalia, sintomi neurologici focali nell'adulto, dolori epigastrici ricorrenti e pancreatite. Si può distinguere il I tipo dal V per la differente età di presentazione: il primo si riscontra in età infantile, mentre il V è tipico dell'età adulta. Il V fenotipo è presente in una percentuale molto maggiore di popolazione ed è correlato alla presenza di fattori di rischio come il consumo di alcol, la dieta scorretta, l'obesità, il diabete mellito di tipo 2 e l'ipotiroidismo. Inoltre nel tipo I si conoscono delle mutazioni genetiche omozigoti, deficit biochimici dell'attività della LPL o dell'Apo-C2 e si rileva esclusivamente un'elevazione dei chilomicroni con basse concentrazioni di colesterolo totale e di altre lipoproteine, mentre nel tipo V sono elevate anche le VLDL (7,2).

<b>FENOTIPO</b>	<b>LIOPROTEINE ELEVATE</b>	<b>LIPIDI ELEVATI</b>
I	Chilomicroni	Trigliceridi
IIa	LDL	Colesterolo
IIb	LDL e VLDL	Trigliceridi e colesterolo
III	IDL	Trigliceridi e colesterolo
IV	VLDL	Trigliceridi
V	Chilomicroni e VLDL	Trigliceridi e colesterolo

*Tabella 1. Classificazione delle dislipidemie.*

Esiste un'ulteriore classificazione che le differenzia in: dislipidemie con incremento esclusivo del colesterolo (ipercolesterolemia pura o isolata), dislipidemie con incremento esclusivo dei trigliceridi (ipertrigliceridemia pura o isolata) ed infine le iperlipidemie miste o combinate, cioè quelle che presentano un'amentata concentrazione sia del colesterolo che dei trigliceridi (1,6).

### ***1.5 Diagnosi***

Le dislipidemie non provocano sintomi, ma i soggetti affetti possono presentare segni clinici caratteristici accompagnati da malattia aterosclerotica, che può aggravarsi fino allo sviluppo di coronaropatia, ictus e arteriopatia periferica. In particolare, le dislipidemie primarie monogeniche si sospettano quando un paziente presenta xantomi tendinei, insorgenza di malattia aterosclerotica prematura o storia familiare di aterosclerosi prematura o iperlipidemia grave e colesterolo sierico  $>190\text{mg/dL}$  ( $>4,9\text{ mmol/L}$ ) (9).

La diagnosi delle dislipidemie si effettua mediante il dosaggio delle concentrazioni delle lipoproteine e dei lipidi presenti nel plasma. Secondo le linee guida ESC/EAS del 2019, la valutazione della concentrazione dei lipidi si può effettuare sul plasma intero, mentre quella delle lipoproteine si ottiene misurando la componente proteica dei lipidi plasmatici. Nella pratica clinica la concentrazione delle lipoproteine plasmatiche viene stimata misurando il loro contenuto di colesterolo, che si distribuisce principalmente tra VLDL, LDL e HDL, ma in piccole quantità anche nelle IDL e nella Lp(a). Il profilo lipidico sierico standard misura la concentrazione di colesterolo totale (TC), HDL e trigliceridi

(TG) e con questi valori si calcola la concentrazione di LDL-c, attraverso la formula di Friedewald. Per poter essere correttamente applicata questa formula necessita di dosaggi separati delle tre componenti (TG,TC, HDL) ed un costante rapporto tra colesterolo e trigliceridi nelle VLDL, pertanto se i valori di TG sono troppo elevati ( $>4,5$  mmol/L o  $>400$  mg/dL) non può essere utilizzata (10). Se, invece, il paziente presenta ipertrigliceridemia lieve si può utilizzare una rielaborazione della formula di Friedewald conosciuta come algoritmo di Martin-Hopkins, che consiste nella divisione del valore dei trigliceridi, non più per un fattore pari a 5 come nella formula originale, ma per un fattore che varia da 3,1 a 9,5, calcolato grazie ad una tabella a 180 celle che associa il valore dei trigliceridi al colesterolo non-HDL (11). Infine, per superare i problemi descritti per la misurazione del LDL-c, oggi si può ricorrere anche alla misurazione diretta mediante delle tecniche immunoenzimatiche o di ultracentrifugazione (10).

### **Formula di Friedewald**

$$LDL - c = TC - HDL - c - (TG/2.2) \text{ in mmol/L}$$

o

$$LDL - C = TC - HDL - c - (TG/5) \text{ in mg/dL}$$

Nella popolazione generale il colesterolo LDL calcolato e quello diretto sono strettamente correlati, ma si sono riscontrati dei problemi in caso di valori di trigliceridi molto elevati. Infatti a concentrazioni di  $TG \geq 2$  mmol/L (177 mg/dL) il colesterolo LDL calcolato è sottostimato e parallelamente in presenza di livelli molto bassi di LDL ( $<1,3$  mmol/L o 50 mg/dL) il calcolo mediante la formula può essere fuorviante, soprattutto se nello stesso soggetto si rilevano anche valori elevati di trigliceridi. Quindi, come detto in precedenza, in questi casi si può ricorrere all'algoritmo di Martin-Hopkins. È importante sottolineare che anche la misurazione diretta delle LDL ha delle limitazioni, tra cui il bias sistematico

e l'imprecisione in pazienti con dislipidemie, soprattutto per elevati livelli di trigliceridi (10,11,12).

Secondo le linee guida, in alternativa al calcolo del colesterolo LDL, è possibile calcolare il colesterolo non-HDL, il quale è una misura del colesterolo trasportato da tutte le lipoproteine aterogene che contengono Apo-B. Questo valore si ottiene dalla differenza tra la concentrazione di colesterolo totale e di colesterolo HDL (10).

### **Formula per il calcolo del colesterolo non-HDL**

$$\text{Non - HDL - c} = \text{TC} - \text{HDL} - \text{c}$$

Per quanto concerne le condizioni del paziente al momento del prelievo, va precisato che, nonostante tradizionalmente si sia sempre preferito il prelievo dei campioni di sangue a digiuno, studi recenti hanno suggerito che per molti parametri lipidici la differenza misurata è minima tra campioni a digiuno e non a digiuno. Nella maggior parte degli studi i campioni non a digiuno mostrano un livello di trigliceridi più elevato di 0,3 mmol/L (27 mg/dL), ma spesso questa differenza non ha un significato clinico. Pertanto, per lo screening del rischio generale, i campioni non a digiuno sembrano avere lo stesso valore prognostico dei campioni a digiuno. Si sottolinea che, al contrario, per alcuni analiti come il glucosio, bisogna prestare attenzione poiché la loro determinazione può essere compromessa nei campioni non a digiuno. Pertanto, le linee guida raccomandano di essere molto prudenti nei soggetti affetti da sindrome metabolica, diabete mellito, ipertrigliceridemia (10).

## **2. RISCHIO CARDIOVASCOLARE**

### ***2.1 Definizione ed epidemiologia***

Il rischio cardiovascolare globale è definito come il rischio individuale di sviluppare un evento cardiovascolare maggiore, quindi un infarto del miocardio o un ictus, nei 10 anni successivi. La stima di questo rischio dipende da diversi fattori, identificati dallo studio Framingham, da cui poi sono state sviluppate le carte del rischio cardiovascolare presenti nelle linee guida ESC per la prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica. Questi fattori di rischio sono caratteristiche individuali o collettive identificabili anche in soggetti che non hanno manifestazioni cliniche, ma che permettono di identificare quelli che hanno un'elevata probabilità di andare incontro ad una malattia cardiovascolare in un arco temporale indeterminato, poiché concorrono all'eziologia multifattoriale delle malattie cardiovascolari. Questi fattori di rischio includono:

- elevati livelli di lipoproteine contenenti Apo-B, in particolare le LDL;
- ipertensione arteriosa;
- abitudine tabagica;
- diabete mellito;
- sesso;
- età;
- adiposità (12,13,14,15,16).

Tra le principali cause di malattie cardiovascolari si riconosce l'aterosclerosi, una patologia infiammatoria cronica delle arterie di grosso e di medio calibro, caratterizzata dalla presenza di lesioni dovute all'accumulo di lipidi, che avviene principalmente a livello aortico e coronarico, provocando un ridotto flusso sanguigno nei vasi colpiti e una maggiore probabilità di sviluppo di infarto del miocardio e ictus. Nonostante in molti Paesi europei si possa rilevare una riduzione dell'incidenza e della mortalità per le malattie cardiovascolari (CV) e per la malattia aterosclerotica, queste patologie rappresentano ancora oggi una delle maggiori cause di mortalità e morbilità nei Paesi ad elevato sviluppo, soprattutto nelle fasce di popolazione a basso reddito. Inoltre, è importante sottolineare che la prevalenza dei fattori di rischio sta aumentando anche nei

Paesi meno sviluppati per la tendenza di queste popolazioni a condurre stili di vita occidentali in mancanza di sistemi di prevenzione (12,17).

La relazione tra il rischio cardiovascolare e il colesterolo non-HDL è forte quanto quella con le LDL. I livelli di non-HDL-c corrispondono alla misura della concentrazione plasmatica di Apo-B; mentre il colesterolo HDL è inversamente associato al rischio di CVD<sup>1</sup>, anche se livelli molto elevati di HDL-c possono essere indice di un aumento del rischio di CVD. Il ruolo delle LDL e delle altre lipoproteine contenenti Apo-B nello sviluppo dell'ASCVD<sup>2</sup> è stato dimostrato in numerosi studi. Tutte le lipoproteine contenenti Apo-B con diametro <70 nm, compresi i remnants dei chilomicroni e tutte le particelle ricche di chilomicroni, sono in grado di attraversare l'endotelio, soprattutto in caso di disfunzione endoteliale, e possono rimanere intrappolate a questo livello innescando un processo complesso che porta all'accumulo di lipidi a livello della parete arteriosa e di conseguenza allo sviluppo di un ateroma. La continua esposizione alle lipoproteine contenenti Apo-B porta ad un accumulo di particelle nell'arteria, fino allo sviluppo di placche aterosclerotiche, per cui si può dedurre che le dimensioni totali della placca sono determinate dalle concentrazioni di LDL-c, di altre lipoproteine contenenti Apo-B e dalla durata dell'esposizione a questi agenti. Infine, l'aumento delle dimensioni e i cambiamenti nella composizione della placca raggiungono un punto critico che può esitare nella rottura della placca e nella conseguente formazione di un trombo sovrastante che determina un'ostruzione acuta al flusso sanguigno e causa angina instabile, infarto del miocardio o morte. Pertanto, il rischio di andare incontro ad un evento cardiovascolare acuto aumenta all'aumentare delle lipoproteine contenenti Apo-B. Parallelamente, una riduzione prolungata del colesterolo LDL e delle lipoproteine contenenti Apo-B si associa ad un minor rischio di andare incontro a queste condizioni. Quindi, si rende necessario l'utilizzo di strategie per ridurre e mantenere al minimo i livelli di lipidi: pertanto è indispensabile agire sia in prevenzione primaria che secondaria, al fine di rallentare la progressione dell'aterosclerosi e ridurre gli eventi cardiovascolari (10,12).

Gli effetti dell'ipercolesterolemia sono aggravati dalla presenza degli altri fattori di rischio, come il fumo, l'ipertensione e il diabete. In particolare, il fumo di sigaretta agisce

---

<sup>1</sup> Malattia cardiovascolare

<sup>2</sup> Malattia cardiovascolare aterosclerotica

sul sistema cardiovascolare attraverso due vie: la prima è dovuta all'introduzione nell'organismo di nicotina, che accelera il battito cardiaco; l'altra è mediata dall'aumento dei livelli di monossido di carbonio, che diminuiscono la quantità di ossigeno disponibile per i tessuti. Allo stesso tempo, l'elevata pressione arteriosa determina un lavoro maggiore del cuore ed accelera l'aterosclerosi nelle pareti arteriose (18).

## ***2.2 Valutazione e calcolo del rischio***

Il rischio cardiovascolare può essere valutato sia mediante uno screening opportunistico, quindi eseguito in soggetti che si presentano all'attenzione del medico per altri problemi clinici, sia mediante lo screening sistematico, cioè quello a cui si sottopone la popolazione generale, o sottopopolazioni specifiche, con un programma di screening organizzato. Quest'ultimo agisce unicamente sui fattori di rischio e non sulla CVD. La valutazione sistematica del rischio cardiovascolare nella popolazione adulta, intesa come popolazione composta da uomini >40 anni e donne >50 anni senza fattori di rischio noti, non ha un rapporto costo-efficacia favorevole per la riduzione di eventi successivi e la morte prematura nei dati ricavati nel follow-up a breve termine, ma ha soltanto la funzione di individuare i fattori di rischio cardiovascolari di questi soggetti. Inoltre la valutazione del rischio dovrebbe essere ripetuta ad intervalli temporali che non sono ancora stati definiti, ma che comunemente sono di circa 5 anni. Lo screening opportunistico per i fattori di rischio, come la pressione arteriosa o le dislipidemie, aumenta le diagnosi di queste condizioni ed è raccomandato, sebbene il beneficio clinico sia incerto. Al fine della prevenzione, è fondamentale l'identificazione dei pazienti che beneficeranno maggiormente del trattamento per i fattori di rischio, poiché maggiore è il rischio assoluto di CVD, maggiore è il beneficio assoluto del trattamento. Pertanto è fondamentale la stima del rischio ed una corretta gestione di questi pazienti. Tra i vari determinanti del rischio cardiovascolare, il ruolo principale è giocato dall'età del paziente, che può essere considerata come un tempo di esposizione ai fattori di rischio: maggiore è l'età, maggiore è il tempo a disposizione dei fattori di rischio per agire e creare il danno (10,12). In particolare, dalle linee guida si evidenzia che:

- le donne <50 anni e gli uomini <40 anni di età hanno quasi sempre un basso rischio di CVD a 10 anni, ma questo aumenta di molto se sono presenti altri fattori di rischio;
- gli uomini >65 anni e le donne >75 anni hanno quasi sempre un elevato rischio cardiovascolare a 10 anni;
- nella fascia di età tra i 55 e i 75 anni nelle donne e tra i 40 e i 65 anni negli uomini il rischio di CVD a 10 anni può variare molto rapidamente in base alla presenza dei diversi fattori di rischio (12).

Le tre categorie di età <50, tra i 50-69 anni e  $\geq 70$  anni sono soltanto indicative. Infatti, si possono considerare anche fasce di età diverse per uomini e donne, che possono anche variare in base all'area geografica di provenienza; inoltre, si deve considerare l'incertezza della stima del rischio. Le linee guida ESC 2021 sulla prevenzione cardiovascolare parlano di persone apparentemente sane e con questa terminologia si intendono soggetti senza ASCVD accertata, diabete mellito di tipo 2 o gravi comorbidità. Va considerata la valutazione del rischio anche in specifici gruppi di pazienti come quelli con comorbidità note, quali il diabete mellito di tipo 2 o ASCVD conclamata, e conseguentemente vanno attuati interventi preventivi come l'abolizione dell'abitudine tabagica, la riduzione dei lipidi e il trattamento dell'ipertensione arteriosa, a seconda di quali fattori di rischio presenta il soggetto (12).

Sempre secondo le linee guida, andrebbe attuato un approccio graduale per ogni paziente. Si inizia con un'educazione alla prevenzione per tutti i soggetti, indipendentemente dal loro rischio. Successivamente va stratificato il rischio specifico per il paziente ed somministrato il trattamento adeguato in base alle sue necessità. Inoltre, nei pazienti in cui si decide di iniziare il trattamento è necessario valutare l'effetto dello stesso e considerare un'intensificazione della terapia qualora sia necessario per raggiungere i target in termini di fattori di rischio (figura 1) (12).

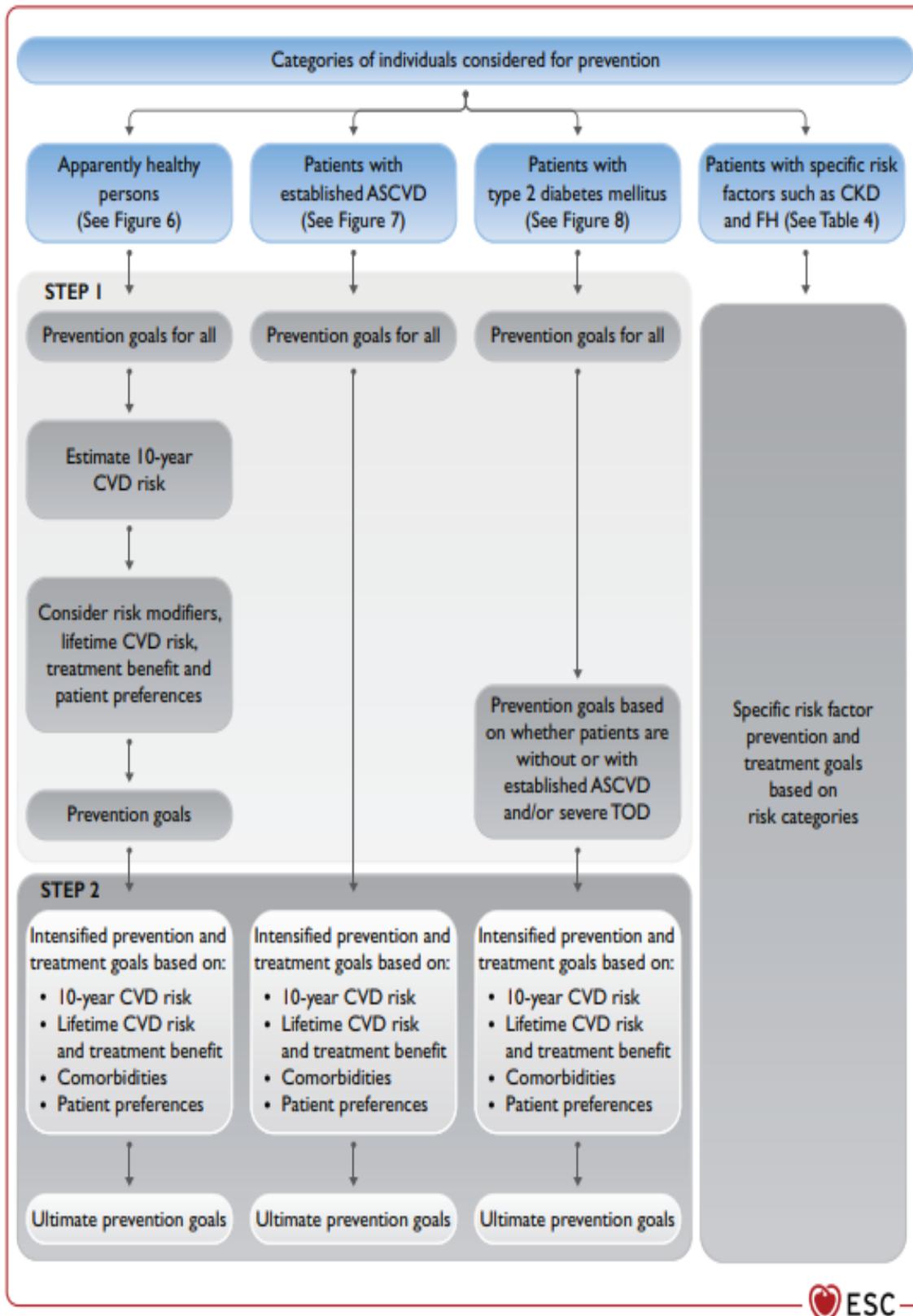


Figura 1. Approccio alla stratificazione del rischio ed al trattamento (12).

L'algoritmo SCORE ( Systemic Coronary Risk Estimation ) per stimare il rischio di eventi cardiovascolari fatali a 10 anni, già presente nelle linee guida ESC del 2016, è suggerito anche nell'edizione del 2021 in versione aggiornata, definita SCORE2. Questo valuta il rischio decennale di eventi cardiovascolari fatali e non fatali, in persone apparentemente sane di età compresa tra 40 e 69 anni con fattori di rischio non trattati o stabili. Per la popolazione anziana vanno fatte delle considerazioni specifiche poiché all'aumentare dell'età, la relazione tra fattori di rischio classici, come le dislipidemie e l'ipertensione, diminuisce. Inoltre, la sopravvivenza libera da malattia cardiovascolare non coincide più con la sopravvivenza complessiva, poiché aumenta il rischio di mortalità per altre cause non cardiovascolari. Pertanto gli algoritmi che non considerano questo rischio di mortalità non cardiovascolare, sovrastimano il rischio cardiovascolare effettivo a 10 anni e di conseguenza anche il potenziale beneficio del trattamento. L'algoritmo SCORE2-OP, cioè quello specifico per la popolazione anziana apparentemente sana di età  $\geq 70$  anni, stima a 5 e 10 anni il rischio fatale e non fatale di CVD, ma aggiustati per i rischi concorrenti.

Questi algoritmi, SCORE2 e SCORE2-OP, sono calibrati su quattro cluster di Paesi (a basso, moderato, alto e altissimo rischio di CVD), raggruppati in base ai tassi nazionali di mortalità per CVD definiti dall'OMS (tabella 2) (12).

<b>PAESI A BASSO RISCHIO</b>	<b>PAESI A RISCHIO MODERATO</b>	<b>PAESI AD ALTO RISCHIO</b>	<b>PAESI A RISCHIO MOLTO ALTO</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Belgio</li> <li>• Danimarca</li> <li>• Francia</li> <li>• Israele</li> <li>• Lussemburgo</li> <li>• Norvegia</li> <li>• Spagna</li> <li>• Svizzera</li> <li>• Paesi Bassi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Austria</li> <li>• Cipro</li> <li>• Finlandia</li> <li>• Germania</li> <li>• Grecia</li> <li>• Islanda</li> <li>• Irlanda</li> <li>• Italia</li> <li>• Malta</li> <li>• Portogallo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Albania</li> <li>• Bosnia-Erzegovina</li> <li>• Croazia</li> <li>• Repubblica Ceca</li> <li>• Estonia</li> <li>• Ungheria</li> <li>• Kazakistan</li> <li>• Polonia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Algeria</li> <li>• Armenia</li> <li>• Azerbaigian</li> <li>• Bielorussia</li> <li>• Bulgaria</li> <li>• Egitto</li> <li>• Georgia</li> <li>• Kirghizistan</li> <li>• Lettonia</li> <li>• Libano</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regno Unito (UK)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• San Marino</li> <li>• Slovenia</li> <li>• Svezia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Slovacchia</li> <li>• Turchia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Libia</li> <li>• Lituania</li> <li>• Montenegro</li> <li>• Marocco</li> <li>• Romania</li> <li>• Federazione Russa</li> <li>• Moldavia</li> <li>• Serbia</li> <li>• Siria</li> <li>• Ex Repubblica iugoslava (Macedonia)</li> <li>• Tunisia</li> <li>• Ucraina</li> <li>• Uzbekistan</li> </ul>
--	--	---	--

**Tabella 2. Paesi raggruppati secondo il rischio CV.**

Le carte SCORE2 e SCORE2-OP si applicano alla popolazione apparentemente in salute, prendendo in considerazione l'età, il sesso, l'abitudine tabagica, il valore della pressione sistolica e il colesterolo non-HDL. Si preferisce utilizzare il colesterolo non-HDL perché non risente, a differenza dei trigliceridi, delle ore di digiuno e dei comportamenti prima del prelievo (come il fumo di sigaretta). Inoltre, il colesterolo non-HDL è un indicatore più accurato nel paziente diabetico ed identifica la totalità delle lipoproteine aterogene contenenti l'apolipoproteina B (12,19).

Il rischio può essere calcolato utilizzando appositi grafici riportati in seguito (fig. 2,3,4,5).

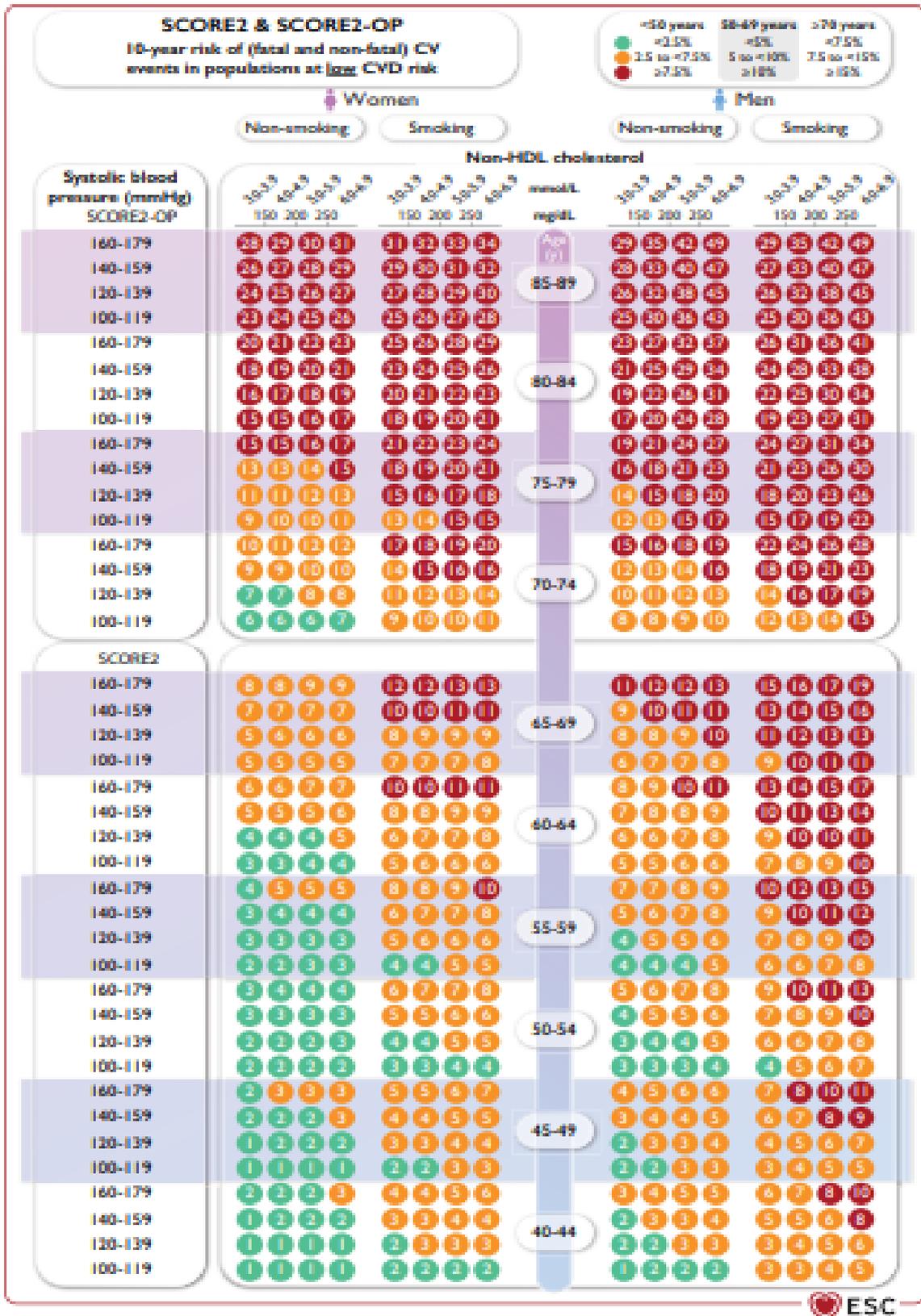


Figura 2. Carte SCORE2 (12).

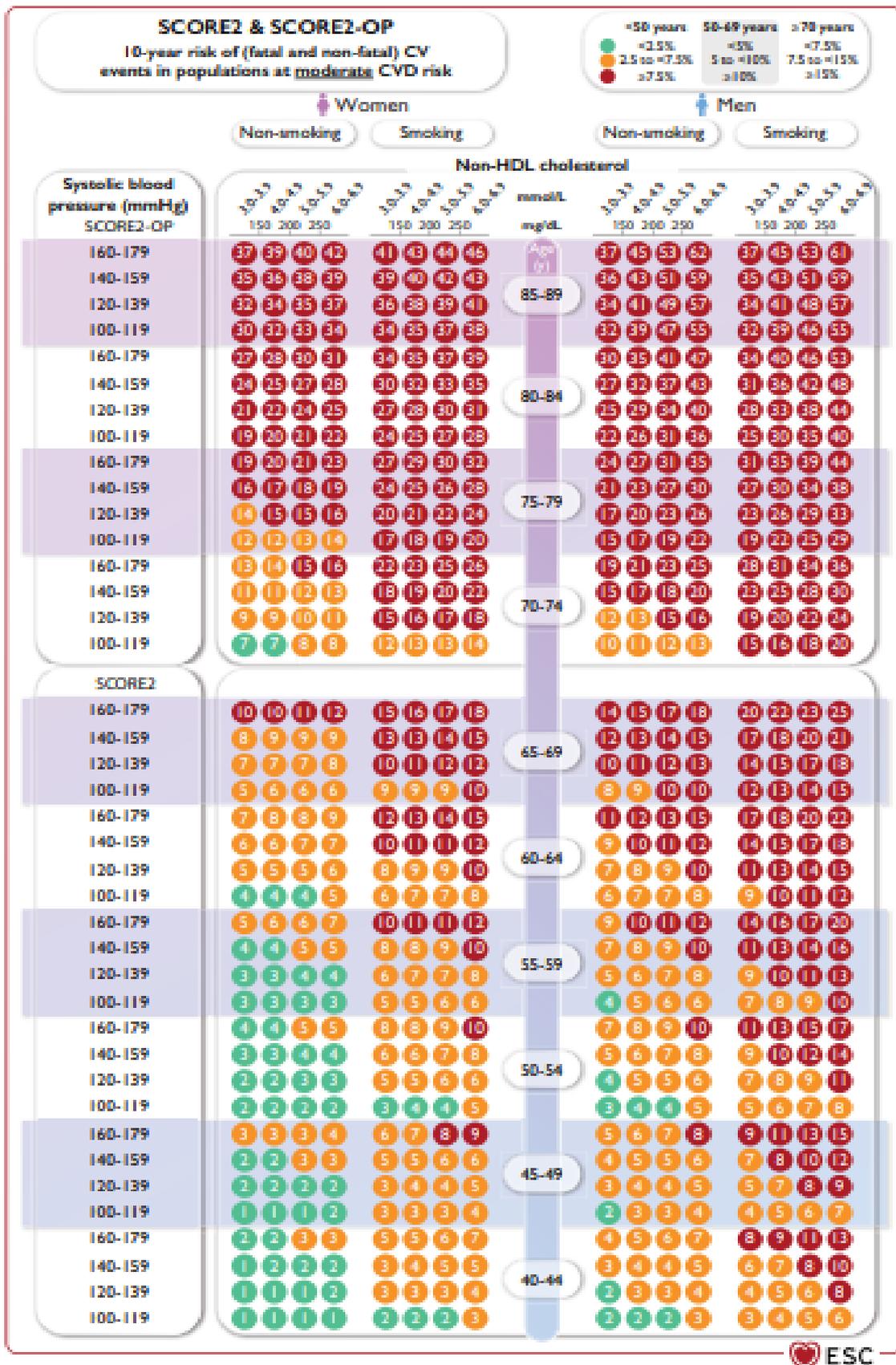


Figura 3. Carte SCORE 2 (12).

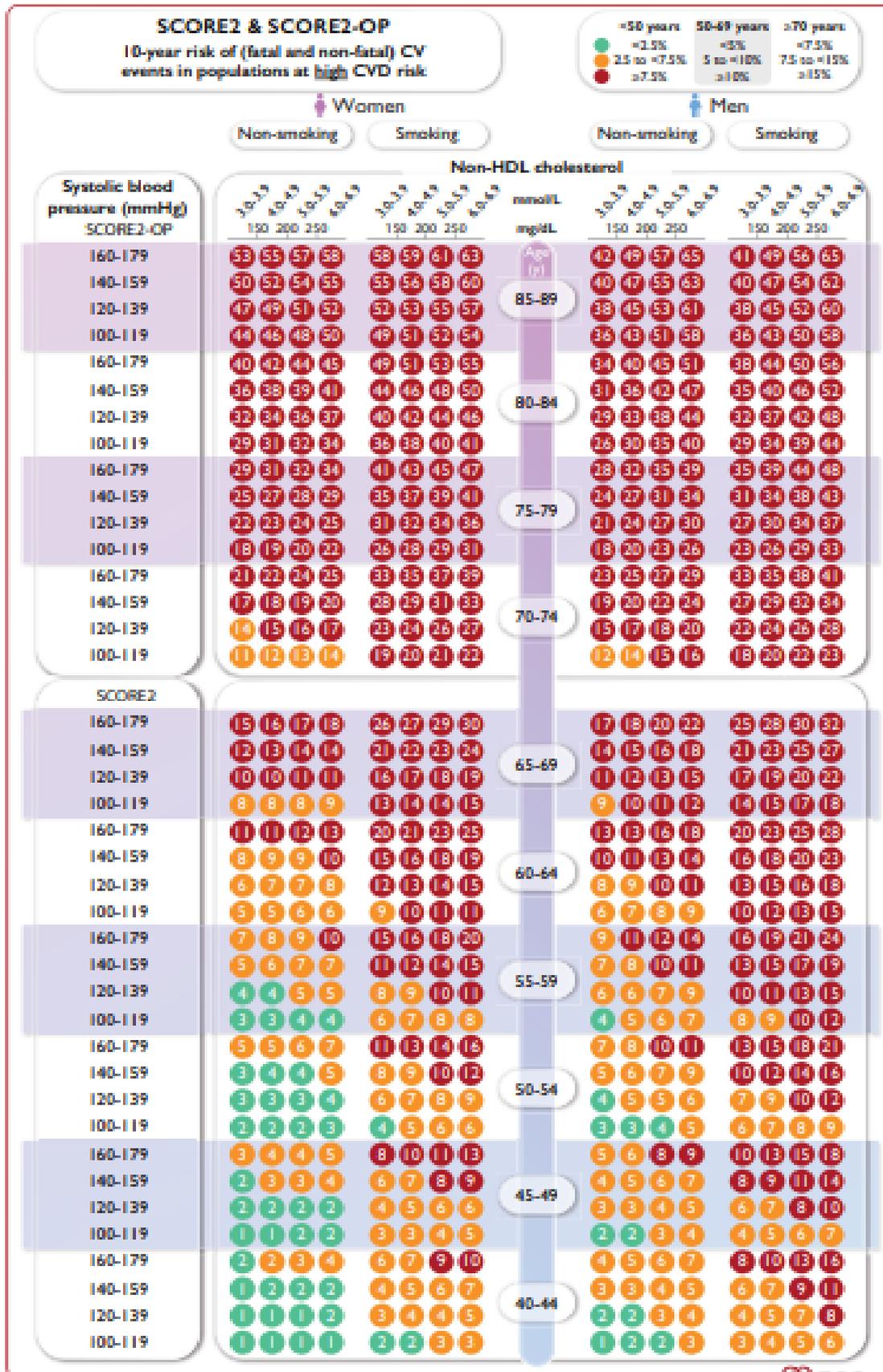


Figura 4. Carte SCORE 2 (12).

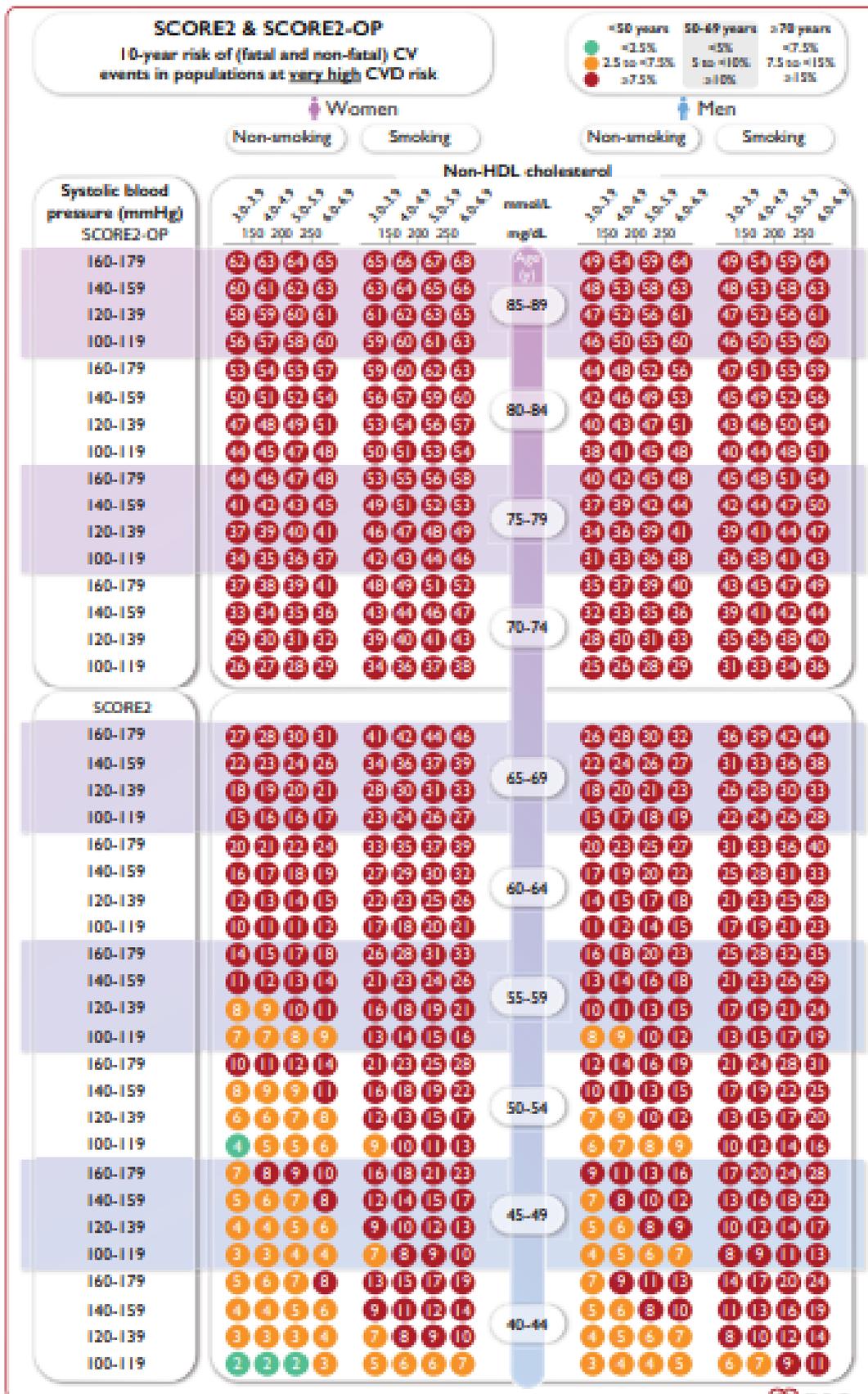


Figura 5. Carte SCORE2 (12).

È importante sottolineare che le tabelle SCORE2 sono destinate alla stratificazione del rischio per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari e non si applicano alle persone con CVD documentato o altre condizioni ad alto rischio (come il diabete mellito, l'iperlipidemia familiare, altri disturbi genetici o rari dei lipidi, l'ipertensione arteriosa, il danno renale cronico e nelle donne in gravidanza), in quanto è ormai ampiamente accettato che tutte le persone con coronaropatia clinicamente accertata, o altra malattia aterosclerotica, dovrebbero essere trattate come casi ad alto rischio, ricordando che gli stessi fattori di rischio che consideriamo importanti nella prevenzione primaria lo restano anche in quella secondaria (12).

In conclusione, per stimare il rischio cardiovascolare di un soggetto è necessario identificare da quale cluster di Paesi proviene, il sesso, l'abitudine tabagica e l'età. Poi, all'interno delle tabella, va individuata la cella più vicina ai suoi valori di pressione arteriosa e colesterolo non-HDL. Si ricorda, infine, che le stime del rischio devono poi essere aggiustate classificando i soggetti nella cella che corrisponde ad un grado superiore di rischio se si avvicina alla classe di età successiva (12,20).

Sulla base del punteggio SCORE2 ottenuto si individuano delle categorie di rischio: basso/moderato, alto, molto alto (figura 6). Inoltre, le linee guida, definiscono anche alcune caratteristiche e comorbidità del soggetto che contribuiscono alla sua categorizzazione nelle varie classi (12) (figura 7).

	<50 years	50–69 years	≥70 years <sup>a</sup>
<b>Low-to-moderate CVD risk:</b> risk factor treatment generally not recommended	<2.5%	<5%	<7.5%
<b>High CVD risk:</b> risk factor treatment should be considered	2.5 to <7.5%	5 to <10%	7.5 to <15%
<b>Very high CVD risk:</b> risk factor treatment generally recommended <sup>a</sup>	≥7.5%	≥10%	≥15%

© ESC 2021

Figura 6. Classi di rischio cardiovascolare (12).

Patient category	Subgroups	Risk categories	CVD risk and therapy benefit estimation
<b>Apparently healthy persons</b>			
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.
<b>Patients with CKD</b>			
CKD without diabetes or ASCVD	Moderate CKD (eGFR 30–44 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> and ACR <30 or eGFR 45–59 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> and ACR 30–300 or eGFR ≥60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> and ACR >300)	High-risk	N/A
	Severe CKD (eGFR <30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> or eGFR 30–44 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> and ACR >30)	Very high-risk	N/A
<b>Familial Hypercholesterolemia</b>			
Associated with markedly elevated cholesterol levels	N/A	High-risk	N/A
<b>Patients with type 2 diabetes mellitus</b>			
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. <sup>42, 43-45</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>eGFR &lt;45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> irrespective of albuminuria</li> <li>eGFR 45-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and microalbuminuria (ACR 30 -300 mg/g)</li> <li>Proteinuria (ACR &gt;300 mg/g)</li> <li>Presence of microvascular disease in at least 3 different sites (e.g. microalbuminuria plus retinopathy plus neuropathy)</li> </ul>	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).
<b>Patients with established ASCVD</b>			
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).

© ESC 2021

Figura 7. Classi di rischio cardiovascolare nelle diverse categorie di soggetti con comorbidità (12).

## 2.3 Management e terapia

Per quanto riguarda la gestione e le terapie per i fattori di rischio cardiovascolari, a prescindere dalla classe di rischio, deve essere raccomandato a tutti i pazienti l'abolizione dell'abitudine tabagica, poiché è l'unico fattore di rischio completamente annullabile. Inoltre, è importante anche il mantenimento del BMI<sup>3</sup> tra 20 e 25, la pressione sistolica <130/80 mmHg, il colesterolo LDL <100 mg/dL, la glicemia <100 mg/dL e l'adozione di uno stile di vita sano (19,21).

Per stile di vita salutare si intende:

- l'astensione dal fumo;
- praticare attività fisica quotidiana e regolare: almeno 150-300 minuti di attività ad intensità moderata (camminata a ritmo sostenuto di 30 minuti, per 5 giorni a settimana), oppure 75/150 minuti di attività fisica intensa a settimana;
- alimentazione mediterranea: ricca di verdura e frutta, cereali integrali, legumi, olio d'oliva, pesce, poca carne, formaggi, sale e zuccheri e moderate quantità di alcol (12).

Nelle persone in prevenzione primaria, quindi quei soggetti senza malattie cardiovascolari accertate, indipendentemente dal rischio si suggerisce di portare i valori di pressione sistolica <140 mmHg, e se tollerati anche  $\leq$  130 mmHg.

Nei soggetti a rischio alto, le LDL sono da portare sotto 70 mg/dL e <55 mg/dL in chi è a rischio molto alto con una riduzione dei valori di partenza del 50% in caso di soggetti con il colesterolo già basso, nell'ottica del “*lower is better*“, cioè “più basso è meglio”.

Sono considerati soggetti a rischio molto alto coloro che hanno già avuto un infarto o un ictus, per cui è necessario raggiungere livelli di LDL <55 mg/dL e di pressione arteriosa sistolica <140 mmHg, con tendenza ottimale fra 130 e 120 mmHg. In questi soggetti si vede la necessità di ricorrere ad una terapia farmacologica per ridurre i fattori di rischio (10,12).

---

<sup>3</sup> Body mass index (indice di massa corporea)

Inoltre, le linee guida ESC 2019 identificano un gruppo di pazienti a rischio particolarmente elevato, cioè quelli con storia precedente di sindrome coronarica acuta e di un ulteriore evento cardiovascolare entro due anni, e per questa categoria indicano la necessità di livelli di LDL <40 mg/dL (figure 8, 9) (10).

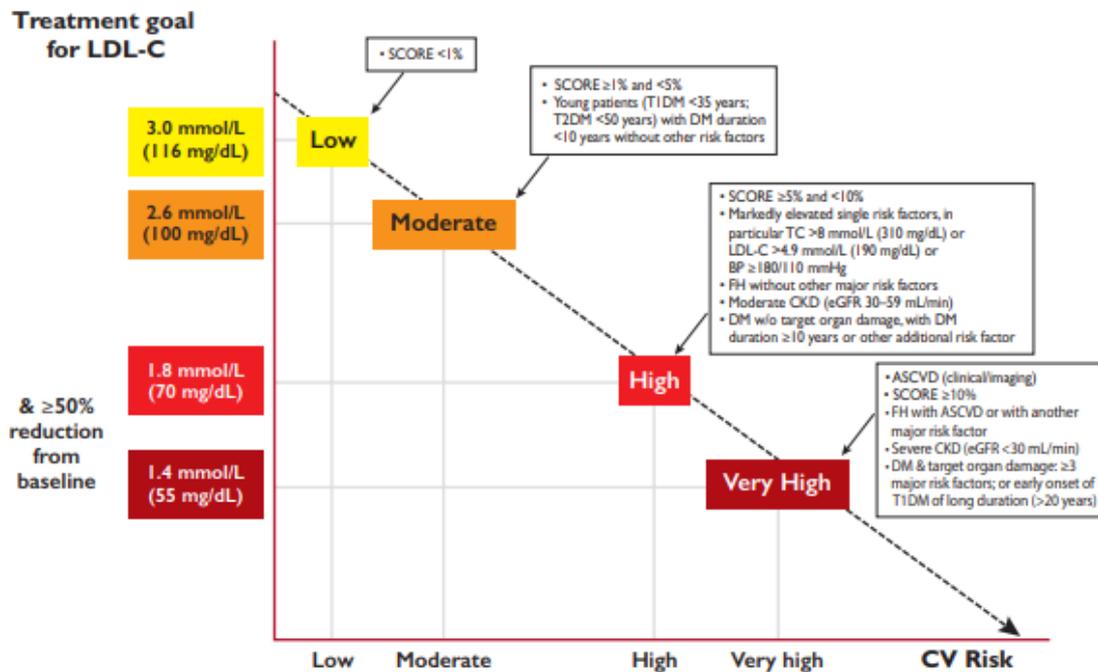


Figura 8. Valori target di colesterolo LDL nelle classi di rischio cardiovascolare (10).

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
In secondary prevention for patients at very-high risk, <sup>c</sup> an LDL-C reduction of ≥50% from baseline <sup>d</sup> and an LDL-C goal of <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) are recommended. <sup>33–35,119,120</sup>	I	A
In primary prevention for individuals at very-high risk but without FH, <sup>c</sup> an LDL-C reduction of ≥50% from baseline <sup>d</sup> and an LDL-C goal of <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) are recommended. <sup>34–36</sup>	I	C
In primary prevention for individuals with FH at very-high risk, an LDL-C reduction of ≥50% from baseline and an LDL-C goal of <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) should be considered.	IIa	C
For patients with ASCVD who experience a second vascular event within 2 years (not necessarily of the same type as the first event) while taking maximally tolerated statin-based therapy, an LDL-C goal of <1.0 mmol/L (<40 mg/dL) may be considered. <sup>119,120</sup>	IIb	B
In patients at high risk, <sup>c</sup> an LDL-C reduction of ≥50% from baseline <sup>d</sup> and an LDL-C goal of <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) are recommended. <sup>34,35</sup>	I	A
In individuals at moderate risk, <sup>c</sup> an LDL-C goal of <2.6 mmol/L (<100 mg/dL) should be considered. <sup>34</sup>	IIa	A
In individuals at low risk, <sup>c</sup> an LDL-C goal <3.0 mmol/L (<116 mg/dL) may be considered. <sup>36</sup>	IIb	A

Figura 9. Target terapeutici raccomandati (10).

Gli individui affetti da diabete mellito sono considerati a rischio alto o molto alto, pertanto anche questi soggetti oltre alle azioni sullo stile di vita, sono indicati sia la riduzione dei valori di emoglobina glicata sotto il 7% (53 mmol/mol), che di pressione arteriosa sotto i

140 mmHg, meglio se mantenuta tra 120 e 130 mmHg, e valori di colesterolo LDL <70 mg/dL (o la riduzione del 50% dei valori di partenza).

Le linee guida per la valutazione del rischio cardiovascolare prendono in considerazione anche altre condizioni cliniche che non sono strettamente collegate alla patologia ischemica, ma che ne aumentano la probabilità o comunque sono associate ad una peggiore prognosi. Queste condizioni sono: l'insufficienza renale cronica, la fibrillazione atriale, lo scompenso cardiaco, il cancro, la BPCO, le patologie reumatiche, le infezioni, l'emigrania, i disturbi del sonno e le apnee notturne, le malattie mentali, la steatosi epatica non alcolica e le condizioni legate al sesso (gravidanza, ovaio policistico, disfunzione erettile) (10,12).

Nei soggetti che hanno un'ASCVD accertata e sono in prevenzione secondaria perché affetti da altre comorbidità, la stratificazione del rischio e la stima del rischio residuo a 10 anni prevede l'utilizzo di un punteggio di rischio chiamato SMART (12).

Le linee guida ESC 2019 hanno definito anche gli obiettivi per il colesterolo non-HDL e per l'Apo-B, anche se non sono stati ancora studiati in modo approfondito negli studi clinici internazionali. Il target specifico per il colesterolo non-HDL si definisce in base a quello corrispondente di LDL e dovrebbe essere superiore a quest'ultimo di 0,8 mmol/L (30 mg/dL). Nei pazienti a rischio molto alto, una volta raggiunti i valori target di LDL, si può valutare un aggiustamento della terapia farmacologica al fine ridurre anche i valori di colesterolo non-HDL e Apo-B, anche se i vantaggi clinici restano ancora da studiare. In particolare, i valori target per il colesterolo non-HDL sono:

- <2,2 mmol/L o <85 mg/dL nei pazienti a rischio cardiovascolare molto alto;
- <2,6 mmol/L o <100 mg/dL nei pazienti a rischio alto;
- <3,4 mmol/L o <130 mg/dL nei pazienti a rischio moderato.

Mentre, per i valori di Apo-B, si suggerisce:

- <65 mg/dL nei pazienti a rischio molto alto;
- <80 mg/dL nei pazienti a rischio alto;
- <100 mg/dL nei pazienti a rischio moderato.

Per quanto riguarda i livelli di HDL e di trigliceridi, non sono stati ancora determinati dei valori target. Il colesterolo HDL gioca un duplice ruolo, infatti l'aumento dei valori di quest'ultimo si correla ad un aumento dell'aterosclerosi, ma al tempo stesso un livello basso di colesterolo HDL è associato ad un eccessivo numero di eventi e mortalità nei pazienti con malattia coronarica anche se presentano bassi livelli di LDL (10).

Si è parlato dell'importanza dell'educazione ad un corretto stile di vita, ma affinché si possano raggiungere gli obiettivi terapeutici, spesso è necessario associare ad un corretto stile di vita anche la terapia farmacologica. Le statine rappresentano, ad oggi, i farmaci di prima linea per la riduzione dei livelli di colesterolo. Si definiscono statine ad alta intensità quelle molecole che ad un adeguato dosaggio sono in grado di ridurre i valori di colesterolo LDL di almeno il 50%: queste sono atorvastatina 40-80 mg e rosuvastatina 20-40 mg. Questi farmaci devono essere somministrati soprattutto ai pazienti a rischio alto o molto alto, infatti da una metanalisi condotta su oltre 38000 pazienti in terapia con statine si è dimostrato che c'è un'ampia variabilità interindividuale per quanto riguarda la risposta ad una dose standard di statina (10,22).

Gli altri farmaci disponibili sono l'ezetimibe e gli inibitori della PCSK9 (PCSK9-I), utilizzabili nel caso in cui la terapia con statine non sia tollerata o sufficiente per raggiungere il target di LDL. Ezetimibe e PCSK9-I hanno dei meccanismi d'azione diversi rispetto alle statine e sono spesso utilizzati in associazione a quest'ultime. Studi osservazionali evidenziano che i target terapeutici si raggiungono più facilmente con l'impiego di statine in associazione ad ezetimibe o PCSK9-I (23). Inoltre, queste associazioni farmacologiche hanno dimostrato di poter ridurre i livelli di LDL e il rischio di eventi cardiovascolari, con un enorme beneficio clinico (24,25). Infatti si è dimostrato che c'è maggior vantaggio ad utilizzare un'associazione di molecole piuttosto che raddoppiare la dose iniziale di statina, sia perché permette un più facile raggiungimento degli obiettivi, sia perché determina il miglioramento di tutti i parametri lipidici (26,27). Pertanto, le linee guida indicano la terapia di associazione come strategia terapeutica migliore nei pazienti a rischio alto e molto alto che non raggiungono i target con la sola monoterapia. La combinazione della statina, alla massima dose tollerata, con l'ezetimibe viene indicata come prima linea terapeutica e la combinazione con gli inibitori della PCSK9 come ulteriore opzione in caso di mancato raggiungimento del target (10).

Negli ultimi anni sono emerse altre molecole efficaci nel trattamento delle dislipidemie: tra queste si riporta l'acido bempedoico, un profarmaco attivato a livello epatico che è in grado di bloccare la sintesi del colesterolo in una tappa enzimatica a monte di quella bersagliata dalle statine. L'efficacia di questo farmaco nel ridurre i livelli plasmatici di LDL è stata provata in studi preclinici e clinici (28). Visti i target terapeutici indicati nelle linee guida e poiché essi sono spesso difficili da raggiungere nella pratica clinica, una terapia di associazione con l'acido bempedoico rappresenta un'ulteriore opzione disponibile. Nella tabella sottostante si riportano le strategie terapeutiche ipolipemizzanti disponibili ed a maggior efficacia (10,28,29) (tabella 3).

<b>FARMACO</b>	<b>DOSE</b>
Atorvastatina	40-80 mg/die
Rosuvastatina	20-40 mg/die
Ezetimibe	10 mg/die
Evolocumab	140 mg s.c. a settimane alterne/420 mg s.c. mensilmente
Alirocumab	75 mg o 150 mg s.c. a settimane alterne
Acido bempedoico	180 mg/die

*Tabella 3. Terapie farmacologiche.*

Altre classi di farmaci importanti nel trattamento delle dislipidemie sono i fibrati e gli omega-3, entrambi agiscono principalmente sui livelli di trigliceridi.

I fibrati sono agonisti dei recettori PPAR, che regolano varie fasi del metabolismo dei lipidi e delle lipoproteine, per cui questi farmaci sono efficaci nella riduzione dei livelli di trigliceridi a digiuno, dei trigliceridi postprandiali e dei remnants dei chilomicroni. I fibrati possono determinare una riduzione fino al 50% dei trigliceridi,  $\leq 20\%$  di LDL (ma un piccolo aumento paradossale di LDL si può osservare con livelli elevati di trigliceridi) ed un aumento del livello di HDL  $\leq 20\%$ . Sono stati fatti numerosi studi per valutare il loro effetto nella riduzione del rischio cardiovascolare e si è visto che la riduzione è maggiore nei soggetti che presentano livelli elevati di trigliceridi e/o bassi di HDL, mentre non si è osservata nessuna riduzione della mortalità per CVD o totale. Pertanto la loro efficacia è molto minore rispetto a quella delle statine.

Gli omega-3 sono utilizzati per ridurre i livelli plasmatici di trigliceridi, perché questi farmaci sono in grado di influenzare i lipidi sierici e le lipoproteine, in particolare le concentrazioni di VLDL, quindi di trigliceridi. Il meccanismo d'azione di queste molecole è ancora poco conosciuto e potrebbe essere dovuto alla loro capacità di interagire con i PPAR e di determinare la diminuzione della secrezione di apoproteine. Alcuni studi recenti hanno evidenziato una riduzione significativa dei livelli sierici di trigliceridi fino al 45% (10).

Per quanto riguarda l'ipertensione arteriosa, l'altro importante determinante del rischio cardiovascolare, il trattamento è differente a seconda dei valori pressori del soggetto e può variare da una monoterapia ad una combinazione di farmaci che agiscono a diversi livelli fisiopatologici. Le principali classi di farmaci antipertensivi che hanno dimostrato un'efficacia anche per la riduzione del rischio cardiovascolare, sono:

- ACE-inibitori;
- Sartani;
- Beta-bloccanti;
- Calcio-antagonisti;
- Diuretici tiazidici (12).

Secondo le linee guida ESC 2021 la monoterapia è adatta per iniziare un trattamento nei soggetti con valori non molto elevati di pressione (ipertensione di grado I) e con rischio cardiovascolare basso o moderato, ma anche in questi casi resta consigliato iniziare con due farmaci a basse dosi. Inoltre, come detto in precedenza, sono molti i pazienti che necessitano dell'associazione di più farmaci (12).

L'algoritmo di trattamento raccomandato dalle linee guida, indica come terapia iniziale, la somministrazione di un farmaco come un ACE-inibitore o un sartano, più un calcio-antagonista o un diuretico tiazidico/tiazidico-simile (12).

Nei soggetti in cui è richiesto un addendum alla terapia con un terzo farmaco, è indicata la combinazione di un ACE-inibitore o di un sartano con un calcio-antagonista e un diuretico tiazidico/tiazidico simile. I betabloccanti vanno utilizzati in presenza di un'indicazione specifica o come alternativa ad un ACE-inibitore o ad un sartano nelle donne in età fertile (12) (figure 10,11).

Age group	Office SBP treatment target ranges (mmHg)				
	Hypertension	+ DM	+ CKD	+ CAD	+ Stroke/TIA
18 – 69 years	120–130	120–130	<140–130	120–130	120–130
	Lower SBP acceptable if tolerated				
≥70 years	<140 mmHg, down to 130 mmHg if tolerated				
	Lower SBP acceptable if tolerated				
DBP treatment target (mmHg)	<80 for all treated patients				

© ESC 20 21

Figura 10. Target pressori per varie classi di pazienti (12).

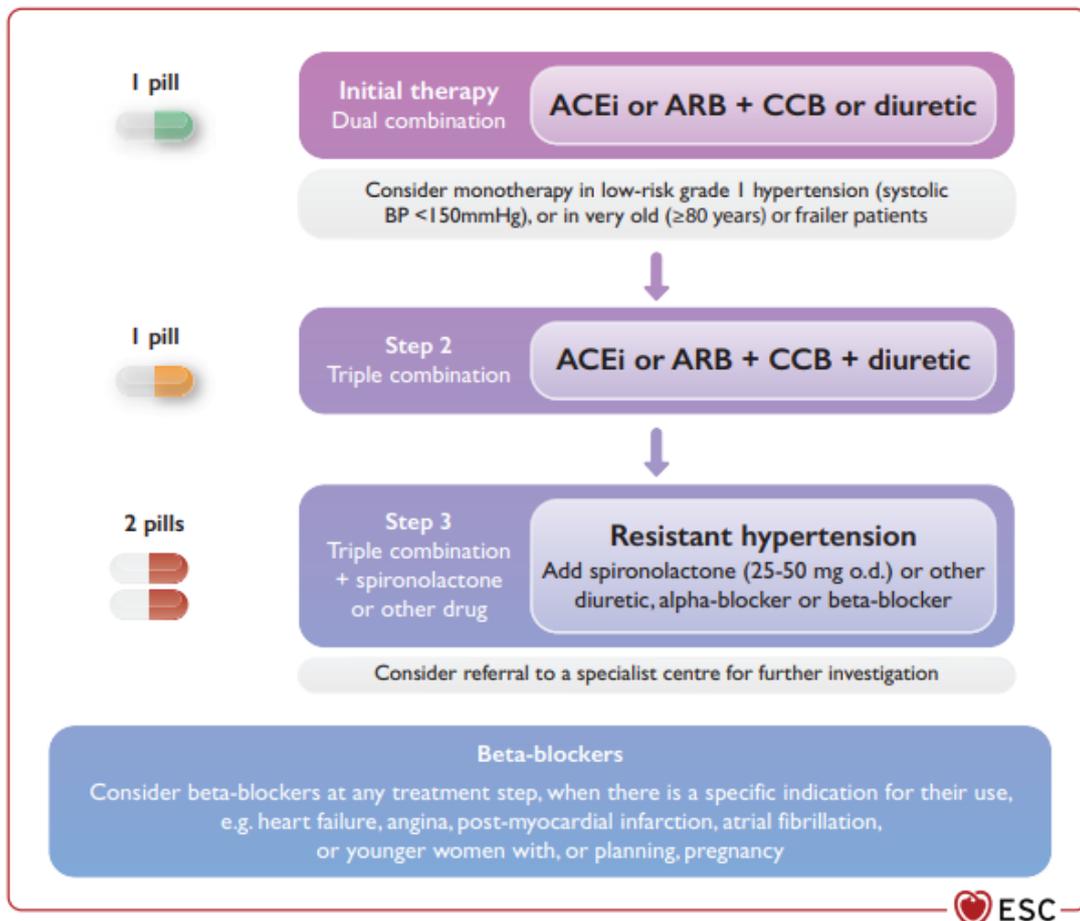


Figura 11. Strategie terapeutiche per l'ipertensione arteriosa (12).

### **3. LP (a)**

#### **3.1 Definizione**

La Lp(a) è una lipoproteina plasmatica a bassa densità con un diametro <70 nm (10) contenete colesterolo, Apo-B100 e apoproteina(a), una glicoproteina che è attaccata all'Apo-B attraverso un singolo ponte disolfuro. L'Apo(a) deriva dal gene del plasminogeno e contiene cinque domini ricchi di cisteina chiamati "*kringles*". Le sequenze kringles IV-like dell'Apo(a) sono suddivise in dieci classi a seconda della sequenza amminoacidica (da KIV1 a KIV10), le quali determinano varie isoforme dell'Apo(a) e quindi diverse dimensioni di Lp(a). Inoltre, ogni particella contiene un nucleo di esteri di colesterolo e trigliceridi, analogamente alle lipoproteine a bassa densità. Questo fa sì che l'elevazione dei livelli di Lp(a) possa determinare un innalzamento falsamente positivo del colesterolo LDL misurato, perché i test comunemente utilizzati non sono in grado di distinguerli (30,31).

#### **3.2 Eziologia e fisiopatologia**

I livelli di Lp(a) sono influenzati per il 90% da una componente genetica ereditaria rappresentata dal gene LPA17. Questo gene è altamente espresso a livello epatico e la regolazione della sua espressione genica non è ancora stata chiarita, ma sappiamo che alcune varianti genetiche determinano una concentrazione più elevata di Lp(a). Pertanto, le variazioni dello stile di vita hanno un impatto minimo sulle concentrazioni plasmatiche di questa lipoproteina e i suoi livelli tendono a mantenersi stabili nel tempo (30).

Valori più elevati di Lp(a) sono correlati anche alla presenza di altre patologie come l'ipercolesterolemia familiare (FH), le altre dislipidemie familiari e le malattie renali, tiroidee ed epatiche (30).

È stato dimostrato che alcune varianti di questa lipoproteina sono maggiormente associate alla malattia coronarica e ad eventi cardiovascolari (30). Infatti, uno studio di associazione fatto su tutto il genoma umano riporta che due note varianti del gene hanno

mostrato un odds ratio (OR) per la malattia coronarica rispettivamente di 1,70 e 1,92. Queste variazioni sono state associate ad un aumento dei livelli di Lp(a) ed è stato riscontrato un rischio progressivo di malattia coronarica correlato al numero di varianti del gene LPA (32). Allo stesso modo, in uno studio multinazionale su 63746 casi di malattia coronarica e 130681 controlli, è stata evidenziata una rilevanza del locus del gene LPA per gli eventi cardiovascolari (33). È interessante notare che questa associazione genetica è numericamente più potente di quelle per LDLR e PCSK9 (33) e anche altri studi randomizzati hanno dimostrato delle associazioni tra le variazioni del gene della Lp(a) e la malattia cardiovascolare (30).

La Lp(a) è un fattore di rischio aggiuntivo nei pazienti con dislipidemie genetiche come l'ipercolesterolemia familiare, infatti alcuni studi hanno rilevato che questi soggetti presentano livelli più elevati sia di LDL che di Lp(a) rispetto alla popolazione non affetta da ipercolesterolemia familiare. In aggiunta, dato che la lipoproteina(a) può determinare una sovrastima dei livelli di LDL, un'elevata concentrazione di Lp(a) potrebbe spiegare alcuni fenotipi geneticamente negativi di FH (30).

La lipoproteina(a) potrebbe causare la malattia aterosclerotica attraverso dei meccanismi pro-aterogeni, pro-infiammatori e pro-trombotici. La sua azione potrebbe essere dovuta a meccanismi ossidativi e agli effetti che questi esercitano sui macrofagi dopo l'ingresso nella parete vasale. Per quanto riguarda gli effetti antifibrinolitici, l'Apo(a) potrebbe agire come antagonista del plasminogeno, legandosi ai suoi siti di legame. L'effetto pro-trombotico, invece, dovrebbe essere mediato da meccanismi anti-infiammatori (30).

Molti individui hanno concentrazioni di Lp(a) basse o quasi nulle, mentre altri hanno concentrazioni molto superiori a 100 mg/dL per cui sarebbero attesi effetti importanti sull'equilibrio tra coagulazione e fibrinolisi, ma questi non sono stati descritti efficacemente da dati in vivo (34). Studi epidemiologici e genetici non hanno dato evidenze per un possibile ruolo trombogenico, che se presente potrebbe essere rilevato solo per valori di Lp(a) superiori al 95° percentile (35). Inoltre, la Lp(a) interagisce con i componenti della matrice extracellulare come la fibrina (36). Il legame della Lp(a) alla fibrina potrebbe essere il meccanismo attraverso cui viene trasportato il colesterolo nelle zone in cui si trova la lesione della parete vascolare, poi il colesterolo viene depositato a livello delle placche aterosclerotiche e viene inibita la fibrinolisi sulla superficie della

placca. Pertanto, i dati a nostra disposizione evidenziano la presenza di meccanismi di interferenza da parte della Lp(a) con i processi di coagulazione e fibrinolisi in vitro e il deposito di questa lipoproteina nelle placche aterosclerotiche (34). In aggiunta, l'azione sui monociti-macrofagi determina la formazione di cellule schiumose (37).

Un'ulteriore legame è stato stabilito tra la Lp(a) e il sistema immunitario innato: infatti la Lp(a) è il principale trasportatore plasmatico di fosfolipidi ossidati, che sono in grado di stimolare le vie pro-infiammatorie della parete vasale arteriosa (38). I lipidi ossidati vengono riconosciuti dai recettori delle cellule immunitarie innate e di conseguenza viene innescata tutta la cascata di processi infiammatori che portano all'instabilità di placca (39). Una serie di studi hanno valutato l'impatto della Lp(a) e del colesterolo LDL sull'infiammazione della parete arteriosa e hanno dimostrato che i soggetti con elevate concentrazioni di Lp(a) presentano gradi maggiori d'infiammazione arteriosa e maggior traffico di cellule mononucleate dal sangue periferico alla parete arteriosa rispetto ai soggetti con livelli normali di Lp(a), infatti i monociti di pazienti con concentrazioni elevate di Lp(a) mostrano una maggiore capacità di migrare nell'endotelio e produrre citochine pro-infiammatorie (34).

### ***3.3 Epidemiologia***

La Lp(a) non rientra tra gli esami di routine per il pannello lipidico tradizionale, per cui la distribuzione dei valori nella popolazione non è altrettanto conosciuta come quella degli altri lipidi (10). La distribuzione della Lp(a) è molto varia nella maggior parte delle popolazioni: ad esempio, circa il 50% degli europei ha concentrazioni inferiori a 10 mg/dL e circa il 25% ha concentrazioni superiori a 30 mg/dL (34). Negli USA si è visto che circa il 35/40% dei soggetti ha livelli di Lp(a)>30 mg/dL e il 24% ha livelli >50 mg/dL (30), con una distribuzione simile tra uomini e donne (40). È stato dimostrato che i livelli possono variare anche in base alla razza, infatti gli afroamericani hanno dei valori più elevati rispetto alla popolazione bianca, cinese e ispanica (41). Non è ancora chiarito se la razza o il sesso possano far variare in modo significativo la prognosi clinica nei soggetti con Lp(a) elevata (30).

### ***3.4 Misurazione***

Per la misurazione dei livelli di Lp(a) sierici o plasmatici non ci sono linee guida che definiscono le corrette metodologie. I metodi immunoistochimici sono comunemente utilizzati e possono prevedere l'impiego di due metodi: il primo si basa sull'utilizzo di anticorpi, quindi misura le particelle e il risultato è riportato in nmol/L; il secondo prevede l'utilizzo di altri test che calcolano l'intero contenuto molecolare della Lp(a), quindi misura la massa e sono espressi in mg/L. Nella pratica clinica questi dosaggi sono riportati in mg/dL. (42).

La misurazione dei livelli plasmatici di Lp(a) deve avvenire a seguito di una valutazione del medico e del paziente sui rischi e benefici e la decisione deve essere condivisa e tenere conto dell'anamnesi familiare, delle comorbidità, dell'etnia e del rischio cardiovascolare del paziente. Generalmente la Lp(a) si mantiene stabile nel tempo e non risente dello stile di vita. Quindi si potrebbe considerare di effettuare la misurazione almeno una volta nella vita a tutti i soggetti, ma non ci sono ancora raccomandazioni in merito a questo test di screening (43).

Le linee guida 2018 dell'American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology (ACC) e le linee guida HEART UK non supportano il test di screening della Lp(a) esteso a tutta la popolazione (44,45). La National Lipid Association (NLA) e le linee guida HEART UK considerano la valutazione della Lp(a) soltanto negli individui con storia personale o familiare di ASCVD prematura e tra i soggetti con livelli di LDL $\geq$ 190 mg/dL (43). Al contrario, le linee guida della Società Europea di Aterosclerosi e della Società Europea di Cardiologia del 2019 approvano la misurazione della Lp(a) almeno una volta in ogni paziente adulto al fine di identificare quelli con livelli di Lp(a) ereditari molto elevati, >180 mg/dL (>430 nmol/L) che determinano un rischio di ASCVD pari a quello dei soggetti con ipercolesterolemia familiare in eterozigosi (10).

## **4. RUOLO DELLA LP(a) NEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE**

### **4.1 Aspetti generali**

Numerose evidenze supportano la relazione tra concentrazioni plasmatiche elevate di Lp(a) e aumento del rischio cardiovascolare (43). Infatti, è stata definita come un fattore di rischio modesto ed indipendente sia per la malattia coronarica che per le forme di ictus di origine aterotrombotica (31). Si ritiene che questa lipoproteina favorisca la trombosi su placca aterosclerotica nelle arterie coronarie vulnerabili o nei siti di stenosi; inoltre il colesterolo trasportato nella Lp(a) si deposita nell'intima delle arterie e a livello della valvola aortica aggravando l'aterosclerosi fino a renderla sintomatica. Questo porta, di conseguenza, ad un aumento del rischio di infarto al miocardio e di ictus ischemico. Va sottolineato, però, che anche a concentrazioni di lipoproteina(a) molto elevate, il rispettivo contenuto di colesterolo sarebbe troppo basso per determinare le conseguenze dette, perciò si ritiene che un ruolo fondamentale sia svolto dai fosfolipidi ossidati che modificano la lipoproteina(a) attraverso un legame covalente con l'Apo(a). Infatti, i fosfolipidi ossidati si trovano insieme all'Apo(a) e alla Lp(a) nelle lesioni delle arterie e della valvola aortica e possono partecipare attivamente alla patogenesi della malattia aterosclerotica, promuovendo la disfunzione endoteliale, la deposizione dei lipidi, l'infiammazione e la differenziazione osteogenica che porta alla calcificazione di placca (43). Inoltre è stato anche dimostrato che i soggetti che presentano livelli estremamente elevati di Lp(a), >180 mg/dL hanno un rischio di malattia coronarica simile a quello dei soggetti con ipercolesterolemia familiare in eterozigosi (43,10).

### **4.2 Ruolo nella prevenzione primaria**

Tra i più grandi studi condotti per valutare l'impatto della Lp(a) c'è uno studio danese che evidenzia come la maggior parte di una popolazione campione di 40486 pazienti senza storia di cardiopatia ischemica, dopo un follow-up di 16 anni, avesse un rischio aumentato di infarto miocardico in relazione ai livelli di Lp(a). Per quanto riguarda

l'aspetto genetico, un numero maggiore di ripetizioni di kringle-IV è stato associato a valori più bassi di Lp(a) e a un minor numero di infarti, suggerendo forse che le isoforme più grandi possano essere meno patogene. Risultati simili sono stati riscontrati anche in uno studio prospettico condotto in Grecia, più recente, ma più piccolo (30).

Alcuni studi effettuati su popolazioni adulte evidenziano un aumento del rischio di patologia coronarica e di infarto del miocardio a concentrazioni di Lp(a) >30 mg/dL (62 nmol/L) e un aumento del rischio di ictus ischemico a concentrazioni superiori a 50 mg/dL (100 nmol/L) (46,47). Una meta-analisi ha rilevato che le isoforme di Apo(a) più piccole e le alte concentrazioni di lipoproteina(a) si associano ad un rischio di malattia coronarica e di ictus ischemico quasi due volte maggiori rispetto a soggetti con Apo(a) di maggiori dimensioni e concentrazioni di Lp(a) minori (48).

Un altro studio evidenzia che per gli individui con concentrazioni di Lp(a) comprese tra 30 e 76 mg/dL esiste un rischio di infarto miocardico aumentato di 1,60 volte rispetto agli individui con concentrazioni di Lp(a) inferiori a 5 mg/dL. Questo rischio è aumentato a 1,9 volte per le persone con concentrazioni di Lp(a) comprese tra 77 e 117 mg/dL e a 2,6 volte per le persone con concentrazioni di Lp(a) superiori a 117 mg/dL (34). Il valore soglia per cui si ritiene che ci sia un aumento del rischio è stato stabilito da una dichiarazione della Società Europea di Aterosclerosi (EAS) a 50 mg/dL (40,49). Ma tale soglia corrisponde all'80° percentile della distribuzione delle concentrazioni in una popolazione caucasica, quindi circa il 20% della popolazione potrebbe avere un rischio cardiovascolare aumentato a causa di concentrazioni elevate di Lp(a). Pertanto, la Lp(a) potrebbe essere un fattore di rischio cardiovascolare molto importante (34).

I dati della UK Biobank ricavati da oltre 460000 partecipanti ad uno studio seguiti per più di 11 anni, evidenziano un aumento lineare del rischio cardiovascolare all'aumentare delle concentrazioni di Lp(a) e si è notato che il rischio inizia ad aumentare già sopra la mediana della Lp(a) (19,6 nmol/L, 8 mg/dL). Inoltre questo studio ha rilevato che l'aumento del rischio dovuto ad un incremento della concentrazione di Lp(a) è simile anche in soggetti di diversa etnia (50). Ciò è in linea con i risultati precedenti dello studio *ARIC* (51), dello studio *MESA* (41) o del *Dallas Heart Study* (52), ma si oppone ai risultati di altri studi come l'*NHANES III* o lo studio *INTERHEART*, che non hanno evidenziato

un aumento della Lp(a) associato ad un maggior rischio di CVD nei neri non ispanici e africani, rispettivamente (34).

In particolare, Lo studio *INTERHEART* condotto su 6086 casi di primo infarto miocardico e 6857 controlli, stratificati per etnia (africani, cinesi, arabi, europei, latino-americani, sud-asiatici e sud-est asiatico) e aggiustato per età e sesso, ha esaminato il contributo della concentrazione di Lp(a) e della dimensione dell'isoforma al rischio di infarto in base all'etnia. Nei dati raccolti, si nota che le concentrazioni di Lp(a) >50 mg/dL sono associate ad un aumento del rischio di infarto miocardico indipendentemente dagli altri fattori di rischio. La relazione tra la concentrazione di Lp(a) e il rischio di infarto miocardico è risultata significativa per tutte le etnie, tranne che per gli africani e gli arabi, ed è risultata più elevata nei sud-asiatici e nei latino-americani; ma non è possibile stabilire con certezza se questi risultati siano dovuti a differenze etniche o minori dimensioni del campione di soggetti africani e arabi, rispetto ad altri gruppi etnici (43).

In aggiunta, si può affermare che numerosi studi randomizzati, confermano che l'aumento di Lp(a) nel plasma rappresenta un fattore indipendente, genetico e causale per l'infarto miocardico acuto, l'ictus ischemico, la stenosi coronarica, carotidea e dell'arteria femorale, per l'insufficienza cardiaca, la mortalità cardiovascolare e la mortalità per tutte le cause. Quindi si può affermare che le prove a sostegno della relazione di causalità tra elevate concentrazioni di Lp(a) e ASCVD sono forti (43).

Inoltre, gli studi *GWA* che si concentrano sull'associazione diretta tra variazione genetica e rischio di malattia in gruppi di casi-controllo di grandi dimensioni, hanno riscontrato che le variazioni genomiche correlate ad elevate concentrazioni di Lp(a) determinano il rischio più elevato di ASCVD (43). Lo studio *PROCARDIS*, condotto su un numero elevato di soggetti di cui circa la metà con malattia coronarica, riporta che 1/6 della popolazione in esame è portatrice di una delle due varianti geniche del gene LPA, e quindi presentano livelli più alti di Lp(a) e un rischio di infarto doppio rispetto ai soggetti con un altro genotipo. In questo studio si è visto che i soggetti portatori di entrambe le varianti geniche più conosciute avevano un rischio di infarto aumentato di più di quattro volte (32).

Considerando l'alta frequenza di isoforme o varianti di Apo(a) di piccole dimensioni che si associano ad alte concentrazioni di Lp(a) nella popolazione, queste forti associazioni

che emergono dagli studi condotti, rendono la Lp(a) uno tra i più importanti fattori di rischio genetico per le patologie cardiovascolari (34).

Quindi la Lp(a), come dimostrato in letteratura, è un fattore di rischio indipendente per le malattie cardiovascolari (53). Pertanto, un valore elevato di Lp(a) può aumentare il rischio di CVD anche senza la presenza di altri fattori di rischio classici, ma se sono presenti anche altri fattori, il rischio complessivo aumenta. La prevenzione del rischio è associata ad incertezze se non valutiamo tutti i fattori che contribuiscono al rischio complessivo. Questo è stato dimostrato da uno studio con 30000 partecipanti e più di 4122 casi di malattia coronarica incidente nei 21,3 anni di osservazione. In questo studio, si è calcolato per ogni individuo il punteggio di rischio poligenico e si è visto che il rischio di malattia coronarica nell'arco della vita aumentava di circa il 16% nel 10% dei soggetti con i punteggi di rischio poligenico più bassi e di oltre il 45% nel 10% della popolazione con il punteggio più alto. Ma questi dati risultavano indipendenti dai fattori di rischio tradizionali, poiché in ciascuna categoria di rischio tradizionale, il rischio aumentava da due a tre volte per i soggetti con un punteggio di rischio genetico alto rispetto a quelli con un punteggio di rischio genetico basso (54). Ciò dimostra chiaramente che un singolo fattore di rischio, tra cui la Lp(a), non dovrebbe mai essere considerato da solo senza considerare gli altri fattori di rischio. Ciò si può notare meglio se si osserva la distribuzione dei fattori di rischio per CVD, come la pressione arteriosa sistolica o il colesterolo LDL, nei soggetti che rimangono liberi e in quelli che sviluppano CVD negli anni successivi: c'è sempre una sostanziale sovrapposizione nella distribuzione di questi fattori. Questo spiega anche perché non tutti i soggetti con un'elevata Lp(a) svilupperanno una CVD (34). Va sottolineato, inoltre, che quasi tutti i metodi di misurazione dell'LDL includono anche il contenuto di colesterolo presente nella Lp(a) per cui nei soggetti con elevate concentrazioni di Lp(a), la quantità di colesterolo derivato dalla Lp(a) può essere piuttosto consistente (34). Conseguentemente, poiché si è detto che i pazienti in prevenzione primaria con Lp(a) elevata sono a rischio, si potrebbe valutare se questo rischio possa essere modulato dai livelli di LDL-c. In uno studio che combina due grandi coorti prospettiche di prevenzione primaria, gli autori hanno concluso che con livelli di LDL-c inferiori a 2,5 mmol/L (97 mg/dL) il rischio di Lp(a) elevata sembra essere attenuato. Lo stesso risultato non è stato riscontrato negli studi di prevenzione secondaria (55). Pertanto, i risultati suggeriscono di ridurre i livelli di LDL in prevenzione primaria

nei soggetti che presentano Lp(a) elevata e che questa lipoproteina può servire a riclassificare il rischio cardiovascolare (30).

### ***4.3 Ruolo nella prevenzione secondaria***

Analizzando gli studi clinici si è visto che la Lp(a), anche nei soggetti con malattia cardiovascolare conclamata, rappresenta un marcatore di rischio cardiovascolare residuo (30).

Nello studio *Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes*, in pazienti con livelli di colesterolo LDL di 62,5 mg/dL, ma con Lp(a)>50 mg/dL, si è visto un rischio di eventi cardiovascolari maggiori superiore dell'89% rispetto a quelli con livelli di LDL simili, ma con Lp(a) inferiore (56). Analogamente, nello studio *LIPID* i pazienti con LDL=112 mg/dL e Lp(a)>73,7 mg/dL hanno un rischio di eventi cardiovascolari maggiori del 21% rispetto ai soggetti con concentrazioni plasmatiche di Lp(a) minori (57). Invece, lo studio *ACCELERATE*, evidenzia un aumento del rischio di eventi cardiovascolari maggiori in associazione ad un livello aumentato di Lp(a), ma con LDL< 80 mg/dL, in terapia medica adeguata (58).

Secondo la SISA (Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi), la lipoproteina(a) è in fattore di rischio cardiovascolare indipendente da quelli tradizionali (colesterolo totale, colesterolo LDL, Apo-B, ipertensione arteriosa, diabete, obesità e fumo), ma è importante solo quando i suoi livelli sono elevati. Inoltre, afferma che “la stima del rischio è basata sullo studio di popolazioni che per la maggior parte hanno bassi valori di Lp(a) e questo comporta che il peso della Lp(a) nella stima sia così diluito da diventare poco significativo”(59). La SISA riporta anche uno studio in cui un gruppo di autori ha riclassificato le classi di rischio in pazienti con livelli di Lp(a)>47 mg/dL, che corrisponde ad un valore superiore all'80° percentile della distribuzione nel campione esaminato di 8.720 pazienti. Questo gruppo ha osservato che nel 23% dei soggetti il rischio di infarto del miocardio poteva essere riclassificato più correttamente ad un livello superiore se si aggiungeva al pannello dei fattori di rischio anche la Lp(a); ma nessun miglioramento

nella stima del rischio si è osservato nell'intera popolazione, a conferma del fatto che soltanto nei soggetti con valori elevati di Lp(a) la sua misura è significativa per la stima del rischio (59).

#### ***4.4 Management e terapie***

Come detto in precedenza e come riportato anche dalle linee guida ESC del 2019 per le dislipidemie, i soggetti con livelli molto elevati di Lp(a) (>180 mg/dL o 430 nmol/L) possono arrivare ad avere un rischio pari a quello dei pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare in eterozigosi (10); mentre le dichiarazioni EAS del 2022 affermano che c'è un aumento del rischio cardiovascolare già a livelli di Lp(a)>50 mg/dL (49). Inoltre, è consigliato valutare i livelli di questa lipoproteina in soggetti con una patologia aterosclerotica cardiovascolare documentata e a maggior ragione se il soggetto presenta eventi nonostante la terapia lipidica ottimale o è affetto da una grave ipercolesterolemia, anche di tipo ereditario, ha una storia familiare di aterosclerosi prematura o se ha esso stesso una forma di aterosclerosi prematura (43). Questo è suggerito perché si è visto che una buona percentuale della popolazione mondiale sottoposta a screening (20%) presenta livelli di Lp(a)>50 mg/dL e la sua misurazione ha dimostrato di poter stimare gli esiti della malattia aterosclerotica a 15 anni e quindi di migliorare la previsione del rischio cardiovascolare (43).

I valori di Lp(a) dovrebbero rimanere, secondo varie linee guida, tra cui quelle dell'American Heart Association, inferiori a 125 nmol/L o 50 mg/dL, poiché valori superiori sono considerati ad alto rischio. Una revisione della letteratura pubblicata nel 2019 su *Journal of Clinical Lipidology*, conclude l'80° percentile delle popolazioni caucasiche degli USA si avvicina a 100 nmol/L, con differenze dovute a diverse metodiche di laboratorio (43).

Studi genetici dichiarano che potrebbero essere necessarie riduzioni della lipoproteina(a) fino a 100 mg/dL al fine di avere benefici clinici sugli eventi cardiovascolari (30).

Per quanto riguarda la terapia, ad oggi, non esistono farmaci approvati che abbiano come bersaglio specifico la Lp(a), inoltre si pensa che le modifiche dello stile di vita influiscano

poco sui valori di questa lipoproteina poiché i livelli sono principalmente determinati su base genetica (30).

Le statine non riducono la Lp(a), ma al contrario ci sono studi che dimostrano che possono determinarne un aumento (30), ma questa tendenza sembra limitata ai pazienti con fenotipo caratterizzato un basso peso molecolare dell'Apo(a) (60). Al contrario, si è dimostrato che la Lp(a) contribuisce al rischio residuo nei soggetti in trattamento con statine (43).

La niacina abbassa i livelli della Lp(a) fino al 30%, se utilizzata a dosi di 1-3g/die, ma non si è dimostrato che questa riduzione si accompagna ad un miglioramento degli esiti di CVD. La terapia sostitutiva a base di estrogeni e progesterone, utilizzata nelle donne in menopausa ha dimostrato un'efficacia nella riduzione dei livelli di lipoproteina(a) del 15-20%, ma non è stata provata la sua efficacia in donne con livelli elevati di Lp(a) per la determinazione dei suoi effetti sulla riduzione degli eventi cardiovascolari. Al contrario, la terapia ormonale sostitutiva determina un aumento del rischio di CVD nelle donne in post-menopausa, sia per l'aumento dei livelli lipidici, che per gli effetti pro-trombotici ed pro-infiammatori. Per quanto riguarda le altre classi di farmaci, si è visto che un oligonucleotide antisense che agisce sull'Apo-B, il Mipomersen, ha dimostrato un effetto sulla riduzione dei livelli di Lp(a) di circa il 25% , ma non si conoscono gli effetti clinici nei pazienti con lipoproteina(a) elevata. Sono stati sviluppati anche oligonucleotidi antisense che bersagliano l'Apo(a), quindi agiscono direttamente sulla Lp(a) (30). Studi condotti utilizzando un oligonucleotide antisense diretto contro l'Apo(a), hanno dimostrato riduzioni, dose dipendenti, del 62-92% della lipoproteina(a), ma con inversione dell'effetto all'interruzione del trattamento (61). I farmaci sperimentali che suscitano maggiore interesse sono: Pelacarsen (TQJ230), un oligonucleotide antisense che è anche il farmaco più avanti dal punto di vista della ricerca; Olpasiran (AMG890), un piccolo RNA interferente che ha dimostrato una riduzione dei livelli di Lp(a) tra il 71% e il 96% a 43 giorni di distanza dall'inizio della terapia, e dell'80% e del 94% al 113° giorno, ma è meno efficace nei pazienti con livelli di Lp(a) superiori alle 200 nmol/L.; AKCEA-APO(a)-LRx, anche questo è un oligonucleotide antisense diretto contro la sintesi della Lp(a) negli epatociti e ha dimostrato di poter ridurre fino all'80% la Lp(a), senza effetti collaterali significativi (60).

Un'ulteriore classe di farmaci che è stata studiata, è quella degli inibitori della PCSK9. In particolare, lo studio *FOURIER* (62), riporta che in una popolazione in prevenzione secondaria, nel braccio placebo i soggetti con Lp(a)>165 nmol/L presentavano un rischio più alto di eventi cardiovascolari maggiori, indipendentemente dai valori di LDL. Mentre i soggetti nel braccio in terapia con Evolocumab, dopo 48 settimane, avevano ridotto significativamente i livelli di Lp(a) del 26,9% e gli eventi del 23% nei soggetti con Lp(a) basale >37nmol/L (62). Anche Alirocumab ha dimostrato dare riduzioni simili (30,63). Quindi è evidente il beneficio clinico dell'utilizzo degli inibitori della PCSK9 nei soggetti con elevati livelli di Lp(a) e ne suggeriscono anche un razionale per lo screening (30).

## **PARTE SPERIMENTALE**

### ***5. INTRODUZIONE***

Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di mortalità in tutto il mondo (60). Data la loro importanza, al fine di mettere in atto strategie terapeutiche di prevenzione, è necessario valutare il rischio cardiovascolare, cioè il rischio individuale di sviluppare un evento cardiovascolare maggiore nei successivi 10 anni, in tutti i soggetti che presentano i fattori di rischio identificati dallo studio Framingham: elevati livelli di LDL e lipoproteine contenenti Apo-B, ipertensione arteriosa, abitudine tabagica, diabete mellito, età, sesso ed adiposità viscerale (12,13,14,16).

Tra i principali determinanti del rischio cardiovascolare ci sono le dislipidemie, in particolare quelle che presentano elevati livelli di colesterolo LDL o lipoproteine contenenti Apo-B (identificate come colesterolo non-HDL) e l'ipertensione arteriosa (10,12). Entrambe queste condizioni sono molto frequenti nella popolazione (4,5,64,65,66).

La valutazione del rischio cardiovascolare si effettua comunemente nella pratica clinica mediante le carte SCORE2 o SCORE2-OP e sulla base del punteggio ottenuto si individuano le categorie di rischio (12). Le linee guida ESC del 2019 per le dislipidemie

definiscono le classi di rischio considerando anche caratteristiche e comorbidità del soggetto (10).

Negli ultimi anni sta emergendo l'importanza di un altro fattore di rischio, sempre legato alla classe delle dislipidemie, la Lp(a). Questa è una lipoproteina plasmatica che contiene colesterolo, trigliceridi, Apo-B e apoproteina (a). Deriva dal gene del plasminogeno e si trova nel sangue in diverse dimensioni, dovute alle varie isoforme di Apo(a) (30,31). I livelli plasmatici di Lp(a) sono geneticamente determinati e tendono a mantenersi stabili nel tempo, inoltre alcune varianti geniche causano una maggiore concentrazione di lipoproteina nel plasma (30).

È implicata in diversi processi fisiopatologici che spiegano il suo ruolo nella patogenesi della malattia aterosclerotica: infatti ha azioni pro-trombotiche, pro-aterogene e pro-infiammatorie (30,43,38). Note le sue azioni, si è poi dimostrato che questa lipoproteina è un fattore di rischio modesto ed indipendente per la malattia coronarica e l'ictus (31) e, ad oggi, è nota la relazione tra elevate concentrazioni di Lp(a) e l'aumento del rischio cardiovascolare (43). Nonostante non ci sia chiarezza tra le linee guida circa i metodi per effettuare il dosaggio di questa lipoproteina nel plasma (42), le linee guida ESC del 2019 suggeriscono la sua misurazione per tutti gli individui adulti, almeno una volta nella vita, al fine di identificare i soggetti con livelli elevati (10). Inoltre, è fortemente suggerita la valutazione in soggetti a rischio di ASCVD e che presentano alte concentrazioni di LDL (43).

Le linee guida identificano due diversi valori soglia a cui è necessario prestare particolare attenzione: livelli  $>50$  mg/dL e  $>180$  mg/dL (49,10). In particolare valori maggiori di 50 mg/dL determinano un aumento del rischio in tutti i soggetti, mentre i soggetti che presentano valori maggiori di 180 mg/dL hanno un rischio paragonabile a quello dei soggetti con FH in eterozigosi (49,10).

Pertanto, sulla base dei dati presenti in letteratura, in questo studio si è voluto valutare l'influenza della Lp(a) nella valutazione del rischio cardiovascolare globale in un campione di soggetti ipertesi afferenti consecutivamente al Centro di Riferimento Regione Marche per l'ipertensione arteriosa e le malattie 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 afferenti consecutivamente al Centro di Riferimento Regione Marche per l'ipertensione arteriosa e le malattie cardiovascolari, "Hypertension Excellence Centre" della European Society of Hypertension e Centro LIPIGEN della SISA, nell'arco temporale compreso tra marzo 2021 e aprile 2023. Sono stati inclusi solo pazienti dislipidemiche e/o ipertesi ( $SBP \geq 140$  mmHg e/o  $DBP \geq 90$  mmHg) (64) sia in trattamento che non in trattamento per entrambe le condizioni, che avevano a disposizione un dosaggio per Lp(a).

Ai pazienti arruolati è stata misurata la pressione arteriosa su entrambe le braccia simultaneamente e/o mediante ABPM e sono stati rilevati i valori di lipidi plasmatici: colesterolo totale, trigliceridi, colesterolo HDL, colesterolo non-HDL, Apo-B, Lp(a) in nmol/L e mg/L e colesterolo LDL, calcolato tramite la formula di Friedewald o l'algoritmo di Martin-Hopkins (11), una rielaborazione della formula di Friedewald che consiste nella divisione del valore dei trigliceridi, non più per un fattore pari a 5 come nella formula originale, ma per un fattore che varia da 3,1 a 9,5, calcolato grazie ad una tabella a 180 celle che accoppia il valore dei trigliceridi al colesterolo non-HDL, oppure mediante misurazione diretta del LDL-c. Sono stati presi in esame anche:

- l'età;
- il sesso;
- i dati antropometrici: peso (kg), altezza (m), BMI ( $Kg/m^2$ ) e circonferenza addominale (cm);
- la familiarità per IMA e/o ictus;
- l'abitudine tabagica;
- le comorbidity: fibrillazione atriale, diabete mellito, AOP e ateromasi carotidea, dislipidemie e ipertensione arteriosa;
- la storia personale di cardiopatia ischemica, ictus o TIA.

Inoltre è stata valutata l'anamnesi farmacologica per le dislipidemie e per l'ipertensione arteriosa. In aggiunta, si è valutata la presenza di:

- ispessimento di parete arteriosa e la presenza di placche aterosclerotiche (IMT in mm e placca in %) mediante ecoColorDoppler carotideo;
- malattia renale cronica, mediate la valutazione del rapporto albuminuria-creatinuria (mg/g), microalbuminuria (mg/dL), creatinina plasmatica (mg/dL) ed eGFR mediate formula CDK-EPI;
- alterazioni del metabolismo glucidico con la misurazione della glicemia a digiuno (mg/dL) ed emoglobina glicata (espressa in % e in mmol/mol).

## ***6.2 Valutazione del profilo lipidico e della Lp(a)***

La misurazione delle concentrazioni plasmatiche di lipidi è avvenuta mediante prelievo del sangue venoso e successiva analisi laboratoristica del campione 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, mentre per il colesterolo LDL, i valori sono stati ricavati mediante l'applicazione della formula di Friedewald, tranne nei casi in cui i soggetti presentavano ipertrigliceridemia, per cui si è preferito utilizzare l'algoritmo di Martin/Hopkins (11) o il dosaggio diretto del LDL-c. Per calcolare il colesterolo non-HDL, si è invece utilizzata l'apposita formula (non-HDL= 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, ma nella analisi statistica si è preferito considerare la Lp(a) espressa 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  $p < 0,05$ . 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

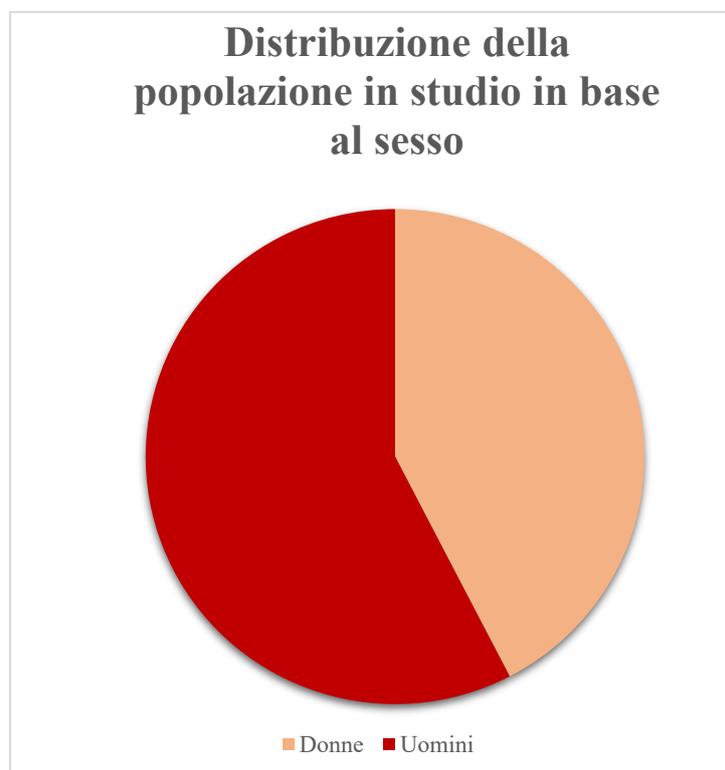
percentuale. E' stato utilizzato il T-test per campioni indipendenti, il test di Wilcoxon per valutare le differenze tra le variabili scalari ed il test del chi quadrato per valutare le differenze tra variabili categoriche. Il test di McNeman è stato utilizzato per valutare la differenza fra le variabili categoriche all'interno degli stessi pazienti.

## **7. RISULTATI**

### **7.1 Caratteristiche generali della popolazione**

#### ***Caratteristiche clinico-anamnestiche***

In questo studio sono stati reclutati 170 pazienti dislipidemici e/o ipertesi: 72 donne (42,4%) e 98 uomini (57,6%) (grafico 1).



***Grafico 1. Distribuzione della popolazione in studio in base al sesso***

Le caratteristiche generali della popolazione in studio sono riportate in tabella (tabella 4).

<b>Caratteristiche cliniche generali</b>	
Età (anni)	55,5±14,1
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28±5,2
Circonferenza vita (cm)	103±17,2
Familiarità per ictus/IMA	45,6%
Abitudine tabagica	9,3%
MACE <sup>4</sup>	12,9%
Ictus/TIA	8%
Cardiopatìa ischemica	5,5%
Ateromasia carotidea/AOP	33,1%
Ipertensione arteriosa	83,1%
Diabete mellito	8,6%

*Tabella 4. Caratteristiche cliniche e anamnestiche della popolazione.*

### ***Parametri laboratoristici***

In questi soggetti sono stati valutati i valori plasmatici di colesterolo totale, HDL, trigliceridi, LDL, non-HDL, ApoB-100, velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) e glicemia a digiuno.

I risultati ottenuti sono riportati nella tabella seguente (tabella 5).

<b>Parametri laboratoristici</b>	
<b>Profilo lipidico</b>	
Colesterolo totale (mg/dL)	188±55,8
HDL-c (mg/dL)	54,1±16,2
Trigliceridi (mg/dL)	106 (77-146)
LDL-c (mg/dL)	108,1±45,6
non-HDL-c (mg/dL)	133,9±54,6
Apo-B100 (mg/dL)	98,1±36,5

<sup>4</sup>Eventi cardiovascolari maggiori: ictus e infarto del miocardio.

<b>Funzionalità renale</b>	
eGFR (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	86,7±27,5
<b>Profilo glucidico</b>	
Glicemia a digiuno (mg/dL)	97 (89-104)

*Tabella 5. Parametri laboratoristici nella popolazione generale.*

### ***Profilo pressorio***

Le pressione arteriosa è stata misurata sia tramite misurazione office (67) che mediante ABPM (67). I valori ottenuti dalla misurazione office si rivelano classificabili, secondo le linee guida del 2018 per l'ipertensione, come valori di pressione normale/alta per la pressione sistolica e ottimali/normali per la diastolica (64) in entrambe le braccia. I valori rilevati con l'ABPM si sono dimostrati inferiori rispetto a quelli delle misurazioni office.

Nelle tabelle seguenti (tabelle 6,7) sono riportati i valori di pressione arteriosa office misurata in entrambe le braccia, i valori medi della pressione sistolica e diastolica delle 24h, la media sistolica e diastolica diurna e la media sistolica e diastolica notturna, misurate tramite ABPM.

<b>Valori pressori office (mmHg)</b>	
<b>Braccio sinistro</b>	
PA sistolica	132,8±16,4
PA diastolica	79,5±10,2
<b>Braccio destro</b>	
PA sistolica	132,8±16,2
PA diastolica	78,5±10,4

*Tabella 6. Valori pressori office.*

<b>Valori pressori ABPM (mmHg)</b>	
PAS 24H	126,7±14,3
PAD 24H	79,5±9,7
PAS day	130±13,9
PAS day	82,6±9,6
PAS night	117,4±15,7
PAD night	71,2±10,6

**Tabella 7. Valori pressori ABPM.**

### **Anamnesi farmacologica**

Dei 170 pazienti studiati, il 54,9% era in terapia ipolipemizzante: 31,8% era in terapia con atorvastatina, il 6,2% con simvastatina, il 26,4% con rosuvastatina e il 40,3% con ezetimibe (tabella 8).

<b>Terapia ipolipemizzante</b>	
Atorvastatina	31,8%
Simvastatina	6,2%
Rosuvastatina	26,4%
Ezetimibe	40,3%

**Tabella 8. Terapie ipolipemizzanti nei pazienti in studio.**

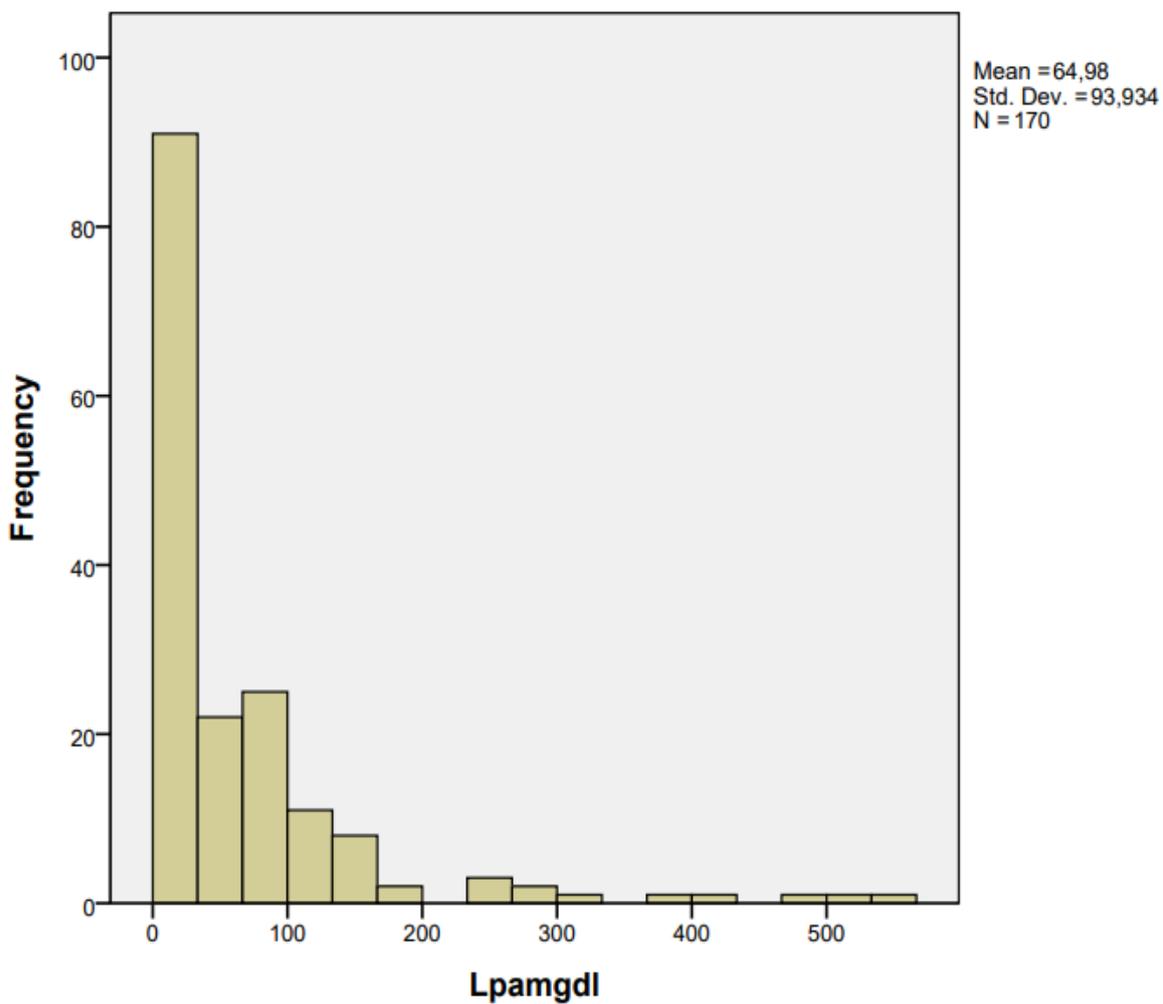
Il 68,2% dei soggetti analizzati assumeva terapia anti-ipertensiva. In tabella (tabella 9) sono riportate le classi di farmaci anti-ipertensivi utilizzate dai pazienti in studio.

<b>Terapia anti-ipertensiva</b>	
ACE inibitore	16,1%
Sartano	36,7%
Idroclorotiazide/Clortalidone/Indapamide	16,4%
Antialdosteronico/risparmiatore di potassio	4,8%
Beta-bloccante	21,3%
Alfa-bloccante	4,9%
Calcio-antagonista	35,5%

**Tabella 9. Terapie anti-ipertensive nei pazienti in studio.**

### ***Valori di Lp(a)***

Nella popolazione presa in esame si è valutata la concentrazione plasmatica di Lp(a), ottenendo valori medi di 28,8 (9,7-86,5) mg/dL. Dei 170 pazienti in studio il 40,6% dei soggetti presentava livelli di Lp(a)>50 mg/dL. Nel seguente istogramma è rappresentata la distribuzione dei valori di Lp(a) (grafico 2).



***Grafico 2. Distribuzione dei valori di Lp(a) nella popolazione esaminata.***

## **7.2 Caratteristiche della popolazione in base al rischio cardiovascolare**

### ***Caratteristiche clinico-anamnestiche***

Nei 170 pazienti arruolati nello studio, si è valutato il rischio cardiovascolare tramite le carte SCORE2 e si sono classificati nelle classi riportate nelle linee guida: basso/moderato, alto, molto alto (12). Il 18,4% dei partecipanti aveva il rischio cardiovascolare basso/moderato, il 54,4% un rischio alto e il 27,2% un rischio molto alto. Poi si sono valutate le caratteristiche clinico-anamnestiche delle tre classi di rischio (tabella 10).

<b>Variabili</b>	<b><u>Rischio</u> basso/moderato</b>	<b><u>Rischio</u> alto</b>	<b><u>Rischio</u> molto alto</b>	<b>p-value</b>
Età (anni)	44,5±10,7	54,6±13,3	65,7±11,4	<0,001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28,6±4,6	27,7±5,3	28,4±4,8	0,651
Circonferenza vita (cm)	101±12,3	101,4±14,5	109,3±22,6	0,149
Sesso maschile	27,6%	64%	65,1%	0,001
Familiarità ictus/IMA	41,4%	48,1%	43,9%	0,797
Abitudine tabagica	0%	9,9%	9,5%	0,215
Cardiopatìa ischemica	0%	0%	20,9%	<0,001
Ictus/TIA	0%	0%	30,2%	<0,001
MACE	0%	0%	48,8%	<0,001
Ipertensione arteriosa	65,5%	79,8%	100%	<0,001
Diabete mellito	0%	8,4%	17,1%	0,014

**Tabella 10. Caratteristiche clinico-anamnestiche delle classi di rischio.**

Dai dati riportati in tabella, si evidenziano alcune caratteristiche cliniche che mostrano differenze statisticamente significative cioè l'età, il sesso, la cardiopatia ischemica, l'ictus/TIA, i MACE e l'ipertensione arteriosa. Quindi, si può affermare che nei soggetti con rischio più alto (alto, molto alto) l'età media è maggiore rispetto ai soggetti con rischio basso/moderato. Si nota anche che i soggetti con rischio alto e molto alto, sono principalmente di sesso maschile. Inoltre il rischio cardiovascolare aumenta nei soggetti ipertesi e nei diabetici: infatti si vede come il 65,5% dei soggetti a rischio basso/moderato è iperteso e lo 0% è diabetico, ma la percentuale aumenta all'aumentare della classe di rischio, raggiungendo il 79,8% di ipertesi e l'8,4% di diabetici nella classe ad alto rischio e il 100% di ipertesi e il 17,1% di diabetici nella classe a rischio molto alto. I soggetti che hanno già avuto eventi cardiovascolari, come una cardiopatia ischemica, un ictus o un TIA, sono tutti a rischio molto alto, come riportano anche le linee guida ESC del 2021 (12).

### ***Profilo laboratoristico secondo le classi di rischio cardiovascolare***

Si sono suddivisi i parametri laboratoristici in base al rischio cardiovascolare calcolato nella popolazione (tabella 11).

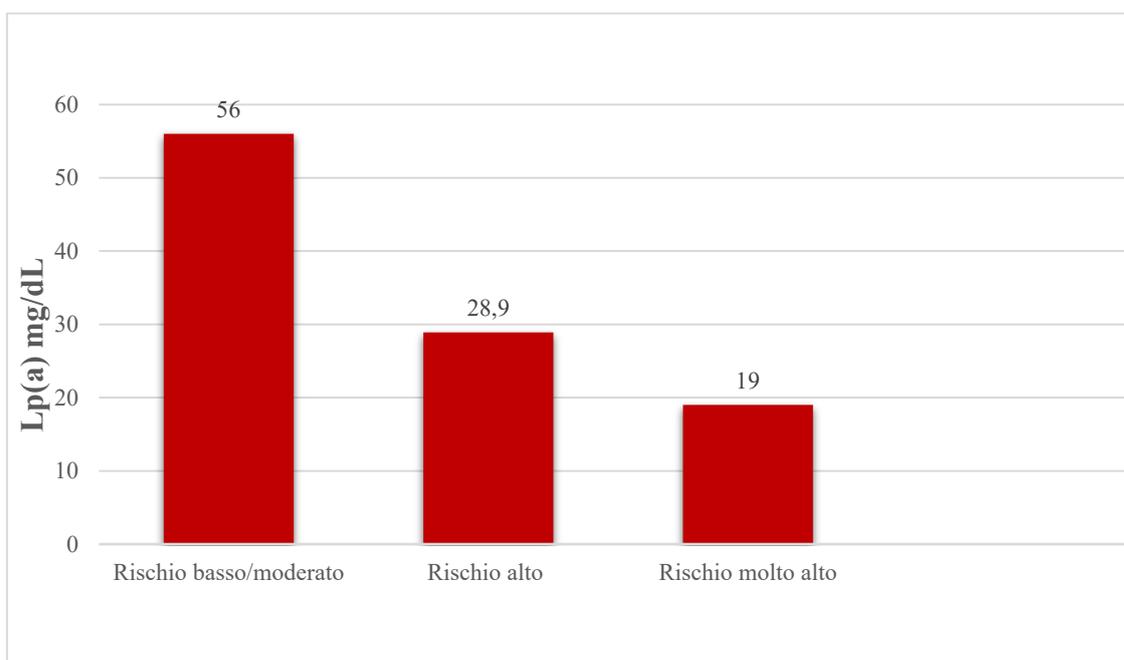
<b>Variabili</b>	<b><u>Rischio</u> <u>basso/moderato</u></b>	<b><u>Rischio</u> <u>alto</u></b>	<b><u>Rischio</u> <u>molto alto</u></b>	<b>p-value</b>
<b>Profilo lipidico</b>				
Colesterolo totale (mg/dL)	198±35,3	197,2±61,3	158±47,3	<0,001
HDL-c (mg/dL)	55,9±18	54,6±16,2	51,5±14,5	0,463
LDL-c (mg/dL)	115,9±27	114,7±49,8	86,6±40,7	0,002
Non-HDL (mg/dL)	141,7±30,8	143,9±62	106,5±41	0,001
ApoB-100 (mg/dL)	96,1±34,3	104,8±41,7	85,5±23,4	0,116
Trigliceridi (mg/dL)	114 (87-155)	103 (73-143)	101,5 (82-128,3)	0,376

Lp(a) (mg/dL)	56 (17,2-82,6)	28,9 (8,8-101,3)	19 (9,8-57)	0,288
<b>Profilo glucidico</b>				
Glicemia a digiuno (mg/dL)	91 (88-98,5)	97 (90-104)	99 (89-120)	0,040
<b>Funzionalità renale</b>				
eGFR (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	97,9±29,4	86,9±28,3	79,4±23,1	0,024

**Tabella 11. Profilo degli esami di laboratorio nelle classi di rischio.**

Analizzando i valori del profilo lipidico si nota un'associazione statisticamente significativa tra livelli elevati di colesterolo totale (elevati in tutte le classi di rischio), colesterolo LDL, non HDL ed il rischio cardiovascolare. Inoltre risultano significativamente diversi anche i valori di glicemia a digiuno e di eGFR.

Per quanto riguarda le concentrazioni plasmatiche di di Lp(a) misurate nelle varie classi di rischio, si nota come i soggetti con rischio basso/moderato, abbiano valori più elevati (grafico 3). Pertanto si può affermare che la lipoproteina(a) ha un impatto importante in questo gruppo di pazienti e nonostante non si possa considerare statisticamente significativo ( $p=0,288$ ) il trend è evidente.



**Grafico 3. Distribuzione valori Lp(a) nelle classi di rischio.**

### ***Profilo pressorio office e ABPM***

Il rischio cardiovascolare, calcolato con le carte SCORE2, si calcola considerando i valori pressori misurati tramite misurazione office (12). I risultati ottenuti dal campione in studio mostrano come ci sia una tendenza verso valori pressori più alti, se si considera la pressione office; mentre con ABPM i valori risultano inferiori (tabella 12). Questo perché la misurazione con AMPM non risente dell'effetto camice bianco, al contrario di quella office.

<b>Valori pressori office</b>	<b><u>Rischio basso/moderato</u></b>	<b><u>Rischio alto</u></b>	<b><u>Rischio molto alto</u></b>	<b>p-value</b>
PA sistolica sn	124,1±13,2	131,7±15	140,3±18,4	<0,001
PA diastolica sn	77,6±8,8	79,5±9,8	80,1±12,3	0,599
PA sistolica dx	123,5±12,8	132,2±14,3	140,1±19	<0,001
PA diastolica dx	77,2±8,4	78,1±10	78,9±12,5	0,805
<b>Valori pressori ABPM</b>				
PA sistolica 24h	122,7±12,7	125,5±13,5	129,9±16,4	0,409
PA diastolica 24h	80,6±9,4	79±9	77,7±11,1	0,743
PAS day	126,2±13,6	129,2±12,6	132,8±16,4	0,469
PAD day	84,1±9,6	82,4±8,9	80,1±11,1	0,551
PAS night	113,4±13,2	116,3±15,6	121,6±19	0,392
PAD night	72,2±10,1	70,5±11	70,9±12,3	0,917

***Tabella 12. Valori pressori office e ABPM per classe di rischio.***

### *Anamnesi farmacologica*

In questa popolazione si è anche valutato l'utilizzo di terapie ipolipemizzanti e anti-ipertensive per classe di rischio CV. In particolare, nella popolazione a basso/moderato rischio fa terapia ipolipemizzante il 27,6%, nella popolazione ad alto rischio il 57,1%, in quella a rischio molto alto il 76,2%, con un p-value <0,001 (tabella 13).

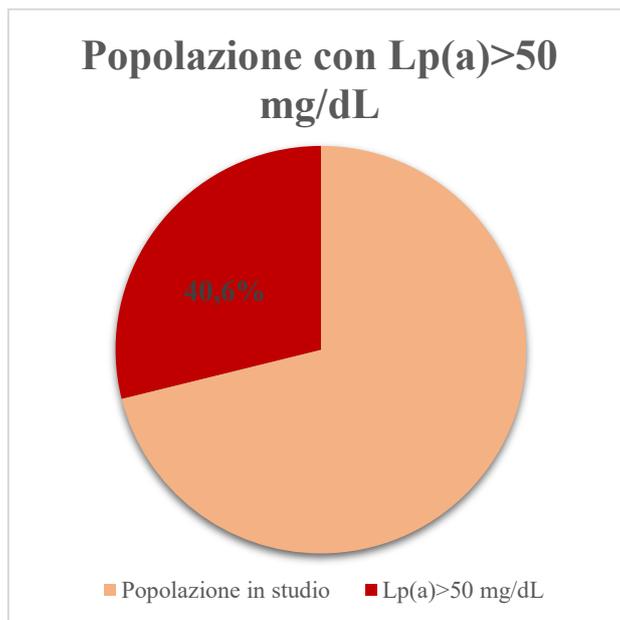
<b>Terapia</b>	<b><u>Rischio</u> basso/moderato</b>	<b><u>Rischio</u> alto</b>	<b><u>Rischio</u> molto alto</b>	<b>p-value</b>
Atorvastatina	12,5%	32,4%	41%	0,122
Simvastatina	6,3%	5,9%	7,7%	0,935
Rosuvastatina	25%	26,5%	28,2%	0,966

*Tabella 13. Tipologia di terapia ipolipemizzante nelle classi di rischio cardiovascolare.*

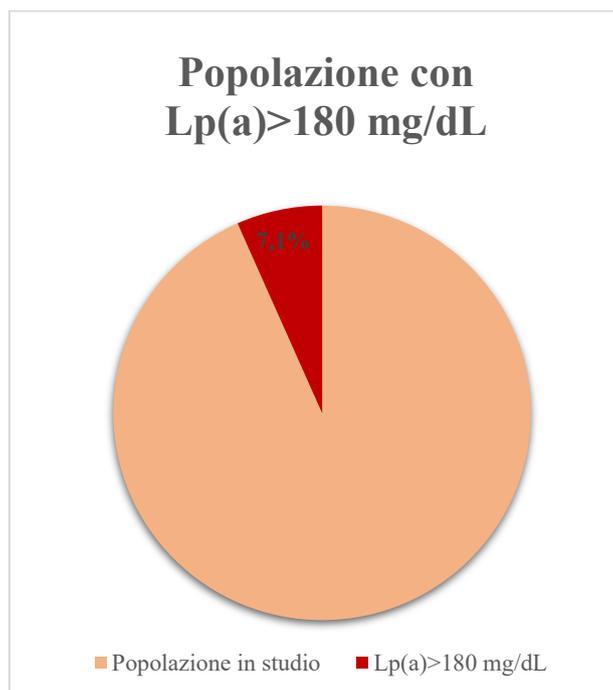
Per la terapia anti-ipertensiva, si è visto che erano in terapia il 60% dei soggetti con rischio basso/moderato, il 62,5% dei soggetti con rischio alto e l'88,2% di quelli con rischio molto alto, con un p-value di 0,137.

### *7.3 Associazione tra Lp(a) e rischio cardiovascolare*

Nella popolazione presa in esame si sono valutati due cut-off di valori di Lp(a), indicati dalle linee guida per le dislipidemie del 2019 (10) e dalla dichiarazione EAS del 2022 (49), come valori di "allerta". Concentrazioni di Lp(a)>50 mg/dL determinano un rischio cardiovascolare aumentato in tutti i soggetti, mentre i valori maggiori a 180 mg/dL comportano un rischio pari a quello dei soggetti con ipercolesterolemia familiare eterozigote (10, 49). Nel campione analizzato il 40,6% presenta valori di Lp(a)>50 mg/dL e il 7,1% valori >180 mg/dL (grafico 4,5).



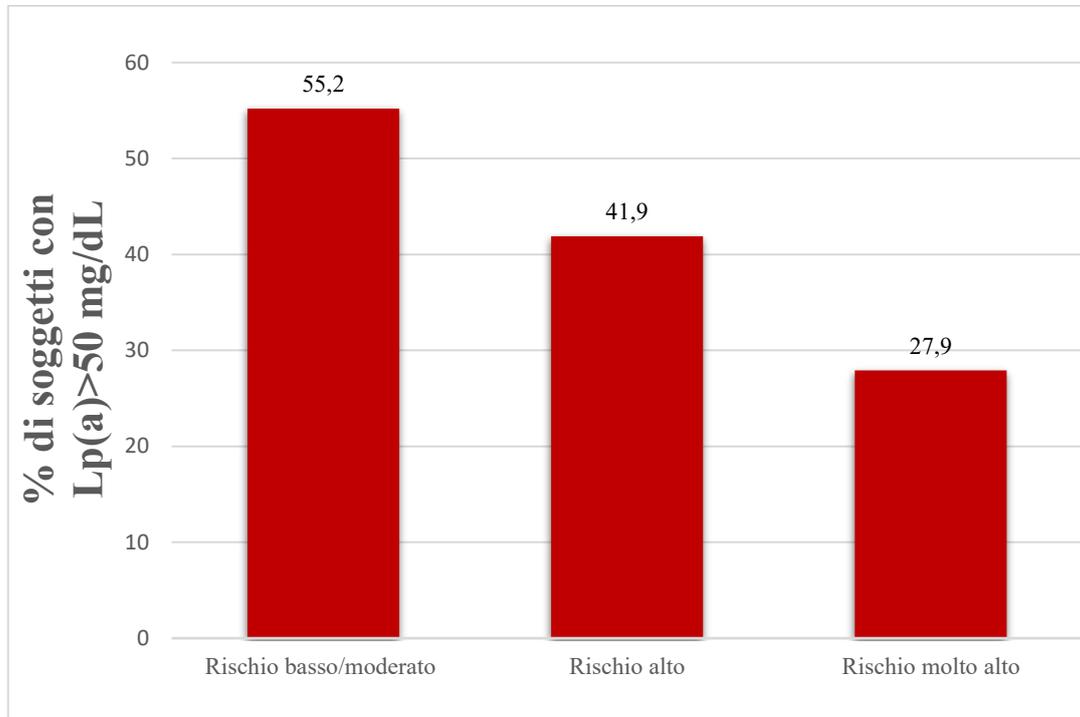
**Grafico 4. Soggetti con Lp(a)>50 mg/dL.**



**Grafico 5. Popolazione con Lp(a)>180 mg/dL**

Studiando la Lp(a) nei soggetti suddivisi in base alla classe di rischio cardiovascolare di appartenenza, emerge che negli individui a rischio basso/moderato il 55,2% ha valori di Lp(a)>50 mg/dL, mentre in quelli a rischio alto lo ha il 41,9%, in quelli a rischio molto

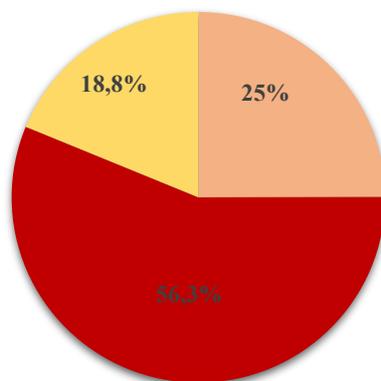
alto il 27,9%, con un p-value=0,064. Nel grafico sottostante sono riportate le distribuzioni delle percentuali di soggetti con Lp(a) >50 mg/dL a seconda delle classi di rischio CV (grafico 6).



**Grafico 6.** Distribuzione percentuale dei soggetti con Lp(a)>50 mg/dl in base al rischio cardiovascolare.

Allo stesso modo è possibile studiare soltanto i soggetti con Lp(a)>50 mg/dL e all'interno di questo gruppo di pazienti si può valutare il rischio cardiovascolare. I dati analizzati prendendo in considerazione soltanto questo sottogruppo di pazienti, mostrano che tra questi la maggior parte ha un rischio cardiovascolare alto: infatti il 25% lo ha basso/moderato, il 56,3% alto e il 18,8% molto alto (grafico 7).

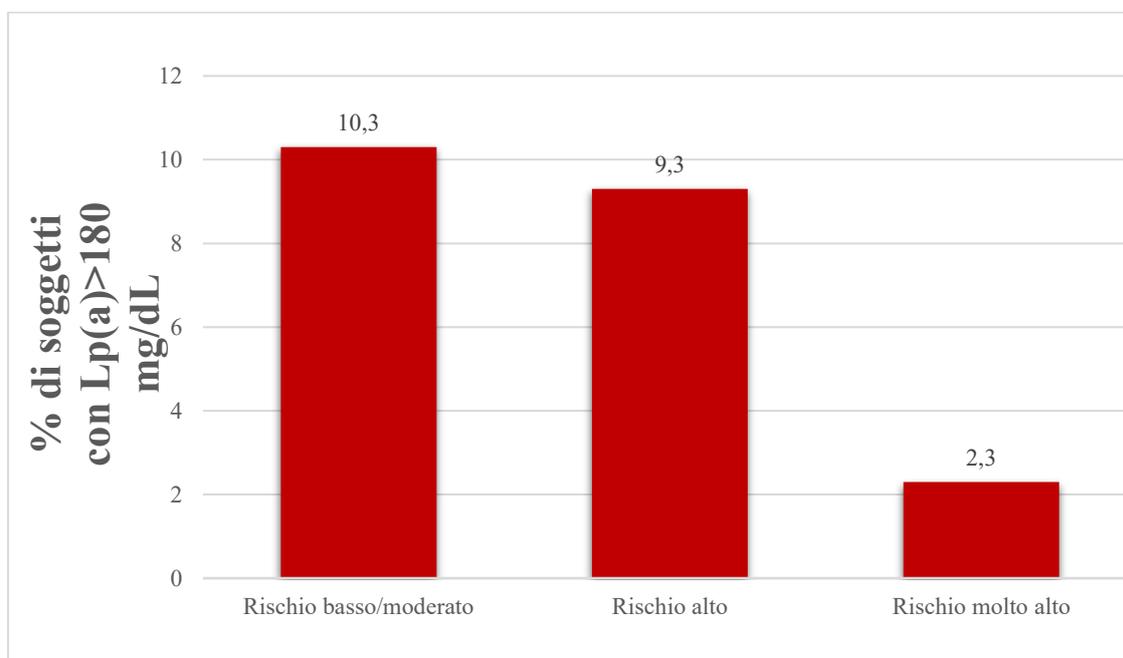
### Rischio cardiovascolare nella popolazione con Lp(a)>50 mg/dL



■ Rischio basso/moderato ■ Rischio alto ■ Rischio molto alto

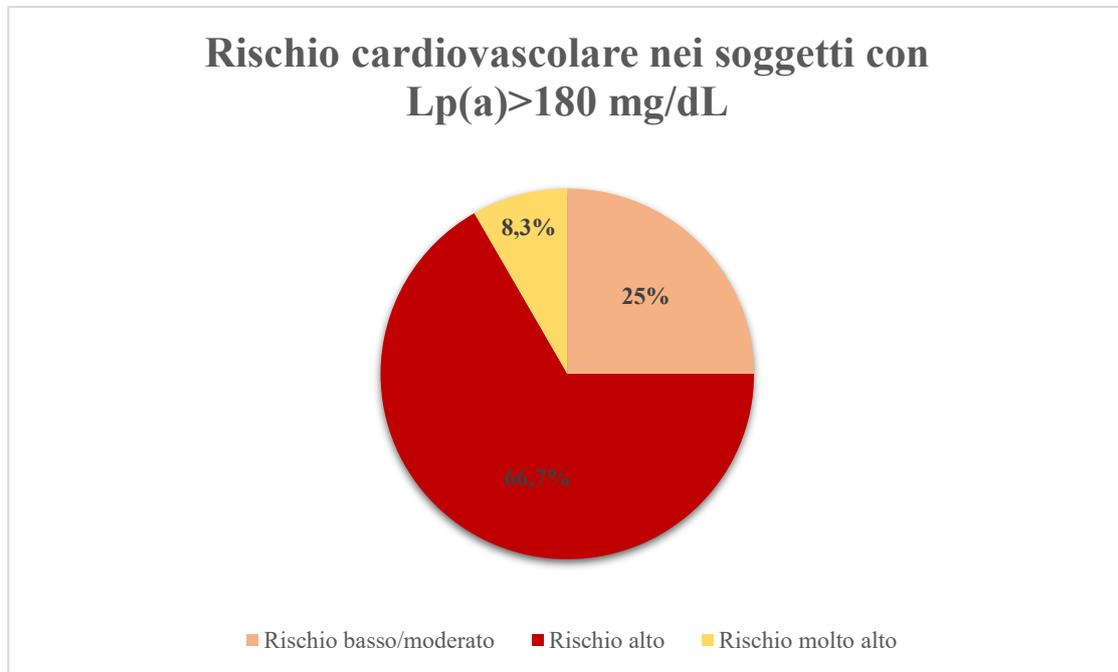
**Grafico 7. Rischio cardiovascolare nella popolazione con valori di Lp(a)>50 mg/dL.**

Analizzando il campione di 170 pazienti stratificato in base alla classe di rischio cardiovascolare e valutando i valori di Lp(a)>180 mg/dL, è emerso che ha valori di Lp(a)>180 mg/dL il 10,3% dei soggetti a rischio basso/moderato, il 9,3% di quelli a rischio alto e il 2,3% di quelli a rischio molto alto, con una  $p=0,171$  (grafico 8).



**Grafico 8. Distribuzione percentuale dei soggetti con Lp(a)>180 mg/dl in base al rischio cardiovascolare.**

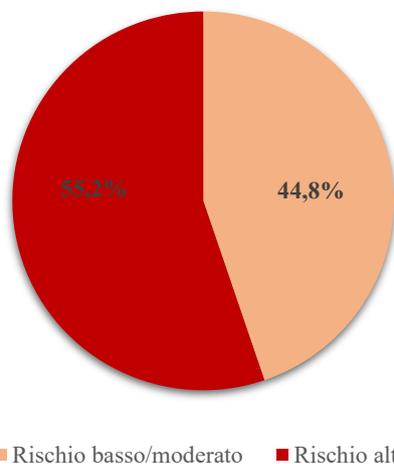
Parallelamente a quanto detto sopra, considerando il sottogruppo di pazienti con Lp(a)>180 mg/dL, se si studia il rischio cardiovascolare in questi soggetti, emerge che il 25% ha rischio basso/moderato, il 66,7% ha rischio alto e l'8,3% ha rischio molto alto (grafico 9).



**Grafico 9. Rischio cardiovascolare nella popolazione con valori di Lp(a)>180 mg/dL.**

Infine, analizzando i soggetti stratificati per il rischio cardiovascolare secondo le linee guida ESC 2021 e quindi attraverso le carte SCORE2 (12), valutando i valori di Lp(a) e stratificando il rischio secondo i valori ottenuti, emerge che nei soggetti con rischio basso/moderato, il 44,8% rimane nella stessa classe di rischio anche considerando i valori di Lp(a), mentre il restante 55,2% può essere riclassificato a rischio alto considerando i valori di Lp(a)>50 mg/dL (grafico 10). Il p-value di questa analisi risulta <0,001, pertanto questi dati si possono considerare statisticamente significativi.

### Rischio cardiovascolare riclassificato per i valori di Lp(a)>50mg/dL nei soggetti con rischio basso/moderato secondo le carte SCORE2



*Grafico 10. Riclassificazione del rischio cardiovascolare per valori di Lp(a)>50 mg/dL nei soggetti con rischio basso/moderato secondo SCORE2.*

## 8. DISCUSSIONE

L'obiettivo dello studio era quello di ricercare un'associazione tra elevati valori di Lp(a) e aumento del rischio cardiovascolare.

I 170 pazienti, arruolati al Centro di Riferimento della Regione Marche, "Hypertension Excellence Centre" della European Society of Hypertension e Centro LIPIGEN della SISA erano soggetti dislipidemici e/o ipertesi: più della metà dei soggetti era in terapia ipolipemizzante e anti-ipertensiva con valori di colesterolo totale, LDL e Apo B-100 poco controllati, ma con pressione sistolica office nel range normale/alta e diastolica normale. I valori pressori all'ABPM sono più bassi rispetto a quelli office e questo si può spiegare considerando che i risultati delle misurazioni office sono soggetti ad errori causati dal fenomeno dell'ipertensione da camice bianco (64), mentre la misurazione nelle 24h non ne risente.

Dalla classificazione del rischio cardiovascolare della popolazione in studio secondo le carte SCORE2 (12) è risultato che la maggior parte, cioè il 54,4% dei soggetti, aveva un rischio alto, il 27,2% un rischio molto alto, mentre solo il 18,4% aveva un rischio basso/moderato. In particolare si è visto che l'aumento del rischio ha un'associazione

statisticamente significativa con alcune caratteristiche anamnestiche come l'età ( $p < 0,001$ ), infatti i soggetti con rischio più elevato hanno età maggiore rispetto a quelli con rischio basso/moderato, con il sesso maschile ( $p = 0,001$ ), con la cardiopatia ischemica, l'ictus e TIA, i MACE, l'ipertensione arteriosa ( $p < 0,001$ ) e il diabete mellito ( $p = 0,014$ ). Analizzando il profilo lipidico si nota un'associazione statisticamente significativa con il colesterolo totale ( $p < 0,001$ ), LDL ( $p = 0,002$ ) e non-HDL ( $p = 0,001$ ); anche la funzionalità renale ( $p = 0,024$ ) e la glicemia a digiuno ( $p = 0,040$ ) risultano statisticamente significative. Per quanto riguarda Lp(a), risulta che i soggetti a basso/moderato rischio CV hanno valori più alti e nonostante non risultino statisticamente significativi, il trend è evidente, per cui si può affermare che la Lp(a) assume un ruolo importante in questi soggetti. Inoltre si vede che all'aumentare del rischio CV aumenta anche la percentuale di soggetti in terapia ipolipemizzante, che è del 27,6% nei pazienti a rischio basso/moderato, del 57,1% in quelli a rischio alto e del 76,2% in quelli a rischio molto alto, con una  $p < 0,001$ .

La Società Europea dell'Aterosclerosi (EAS) definisce come cut-off per i valori di Lp(a) 50 mg/dL (49), per cui i soggetti che presentano un valore superiore si considerano ad aumentato rischio CV. Un altro cut-off di 180 mg/dL (10) implica che i soggetti con valori superiori abbiano un rischio paragonabile a quello dei soggetti con ipercolesterolemia familiare in eterozigosi. Il valore mediano delle concentrazioni plasmatiche di Lp(a) è di 28,8 (9,7-86,5) mg/dL, quindi inferiore al limite posto dalle linee guida (10,49), ma nonostante questo una buona percentuale di individui, il 40,6%, aveva valori maggiori di 50 mg/dL e il 7,1% aveva Lp(a) > 180 mg/dL. Studiando la Lp(a) nelle tre classi di rischio, emerge che ha una Lp(a) > 50 mg/dL il 55,2% dei soggetti a rischio basso/moderato, il 41,9% dei soggetti a rischio alto e il 27,9% dei soggetti a rischio molto alto con  $p = 0,064$  e studiando solo il sottogruppo di pazienti con valori maggiori di 50 mg/dL si evidenzia che la maggior parte è ha un rischio alto (56,3%).

Infine, se si valuta la popolazione sia con le carte SCORE2 (12) che per i valori di Lp(a), si vede che per i valori di Lp(a) > 50 mg/dL nella popolazione a basso/moderato rischio il 44,8% rimane nella stessa classe di rischio, ma il 55,2% viene riclassificato a rischio alto, con un p-value  $< 0,001$ , quindi questo dato può essere considerato statisticamente significativo.

## ***9. CONCLUSIONI***

Il nostro studio, il cui obiettivo era valutare il ruolo della Lp(a) nella classificazione del rischio cardiovascolare in una popolazione di soggetti ipertesi, ha trovato una correlazione statisticamente significativa tra i valori di Lp(a), che risultano mediamente più alti nei soggetti con rischio basso/moderato, e la riclassificazione del rischio negli stessi soggetti. Infatti possiamo affermare i valori di Lp(a) > 50 mg/dL assumono un ruolo importante nella stratificazione del rischio nei soggetti a rischio basso/moderato, poiché ne determinano una riclassificazione ad una classe di rischio almeno alto. Il limite dello studio è il numero della popolazione campione.

In conclusione, si conferma l'utilità della misurazione della Lp(a) in tutti i soggetti per la corretta stima del rischio cardiovascolare, soprattutto in quei pazienti che presentano rischio basso/moderato, e la necessità di prestare attenzione negli individui con valori di Lp(a) maggiori di 50 mg/dL.

## **BIBLIOGRAFIA**

- (1) Berberich AJ, Hegele RA. A Modern Approach to Dyslipidemia. *Endocr Rev.* 2022 Jul 13;43(4):611-653. doi: 10.1210/endrev/bnab037. PMID: 34676866; PMCID: PMC9277652.
- (2) <https://www.endocrinologiaoggi.it/2018/10/dislipidemie/>
- (3) Rugarli C., Caligaris Cappio F., Cappelli G., Cappellini M.D., Cavallo Perin P., Corazza G.R., Craxì A., Crea F., Fabbri L.M., Ferraccioli G., Giustina A., Lazzarin A., Nuti R., Sabbadini M.G., Stella A.P.. *Medicina interna sistematica. Settima edizione. EDRA LSWR, 2015. Volume 2, pagg. 1647-1653.*
- (4) <https://www.epicentro.iss.it/colesterolo/epidemiologia>
- (5) Roth GA, Fihn SD, Mokdad AH, Aekplakorn W, Hasegawa T, Lim SS. High total serum cholesterol, medication coverage and therapeutic control: an analysis of national health examination survey data from eight countries. *Bull World Health Organ.* 2011 Feb 1;89(2):92-101. doi: 10.2471/BLT.10.079947. Epub 2010 Sep 3. PMID: 21346920; PMCID: PMC3040378.
- (6) <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/malattie-endocrine-e-metaboliche/disturbi-del-metabolismo-lipidico/panoramica-sul-metabolismo-lipidico>
- (7) 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.
- (8) 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.
- (9) <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/malattie-endocrine-e-metaboliche/disturbi-del-metabolismo-lipidico/dislipidemia>
- (10) François Mach, Colin Baigent, Alberico L Catapano, Konstantinos C Koskinas, Manuela Casula, Lina Badimon, M John Chapman, Guy G De Backer, Victoria Delgado, Brian A Ference, Ian M Graham, Alison Halliday, Ulf Landmesser, Borislava Mihaylova, Terje R Pedersen, Gabriele Riccardi, Dimitrios J Richter, Marc S Sabatine, Marja-Riitta Taskinen, Lale Tokgozoglul, Olov Wiklund, ESC

Scientific Document Group, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS), *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 1, 1 January 2020, Pages 111–188, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>

(11) <https://clinicalsci.info/ldl-cholesterol-calculation-equations/>

(12) Frank L J Visseren, François Mach, Yvo M Smulders, David Carballo, Konstantinos C Koskinas, Maria Bäck, Athanase Benetos, Alessandro Biffi, José-Manuel Boavida, Davide Capodanno, Bernard Cosyns, Carolyn Crawford, Constantinos H Davos, Ileana Desormais, Emanuele Di Angelantonio, Oscar H Franco, Sigrun Halvorsen, F D Richard Hobbs, Monika Hollander, Ewa A Jankowska, Matthias Michal, Simona Sacco, Naveed Sattar, Lale Tokgozoglu, Serena Tonstad, Konstantinos P Tsioufis, Ineke van Dis, Isabelle C van Gelder, Christoph Wanner, Bryan Williams, ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC), *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 34, 7 September 2021, Pages 3227–3337, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>

(13) Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):999-1008. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61752-3. Epub 2013 Sep 29. PMID: 24084292; PMCID: PMC4159698.

(14) <https://www.cuore.iss.it/valutazione/>

(15) <https://www.cuore.iss.it/valutazione/carte>

(16) D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008 Feb 12;117(6):743-53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579. Epub 2008 Jan 22. PMID: 18212285.

- (17) Rugarli C., Caligaris Cappio F., Cappelli G., Cappellini M.D., Cavallo Perin P., Corazza G.R., Craxì A., Crea F., Fabbri L.M., Ferraccioli G., Giustina A., Lazzarin A., Nuti R., Sabbadini M.G., Stella A.P.. *Medicina interna sistematica*. Settima edizione. EDRA LSWR, 2015. Volume 1, pag. 99.
- (18) <https://www.cuore.iss.it/prevenzione/>
- (19) Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, Simes RJ, Durrington P, Hitman GA, Welch KM, DeMicco DA, Zwinderman AH, Clearfield MB, Downs JR, Tonkin AM, Colhoun HM, Gotto AM Jr, Ridker PM, Kastelein JJ. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA*. 2012 Mar 28;307(12):1302-9. doi: 10.1001/jama.2012.366. Erratum in: *JAMA*. 2012 Apr 25;307(16):1694. Erratum in: *JAMA*. 2012 May 9;307(18):1915. PMID: 22453571.
- (20) Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003 Jun;24(11):987-1003. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00114-3. PMID: 12788299.
- (21) American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S17-S38. doi: 10.2337/dc22-S002. PMID: 34964875.
- (22) Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencu P, Pedersen TR, LaRosa JC, Waters DD, DeMicco DA, Simes RJ, Keech AC, Colquhoun D, Hitman GA, Betteridge DJ, Clearfield MB, Downs JR, Colhoun HM, Gotto AM Jr, Ridker PM, Grundy SM, Kastelein JJ. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Aug 5;64(5):485-94. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.615. PMID: 25082583; PMCID: PMC4443441.
- (23) Kausik K Ray, Bart Molemans, W Marieke Schoonen, Periklis Giovas, Sarah Bray, Gaia Kiru, Jennifer Murphy, Maciej Banach, Stefano De Servi, Dan Gaita,

Ioanna Gouni-Berthold, G Kees Hovingh, Jacek J Jozwiak, J Wouter Jukema, Robert Gabor Kiss, Serge Kownator, Helle K Iversen, Vincent Maher, Luis Masana, Alexander Parkhomenko, André Peeters, Piers Clifford, Katarina Raslova, Peter Siostrzonek, Stefano Romeo, Dimitrios Tousoulis, Charalambos Vlachopoulos, Michal Vrablik, Alberico L Catapano, Neil R Poulter, the DA VINCI study, EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study, *European Journal of Preventive Cardiology*, Volume 28, Issue 11, November 2021, Pages 1279–1289, <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa047>

- (24) Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzylo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tereshakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015 Jun 18;372(25):2387-97. doi: 10.1056/NEJMoa1410489. Epub 2015 Jun 3. PMID: 26039521.
- (25) Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379(22):2097-2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174. Epub 2018 Nov 7. PMID: 30403574.
- (26) Aversa M, Zaninelli A, Le Grazie C, Gensini GF. Ezetimibe/simvastatin 10/20 mg versus simvastatin 40 mg in coronary heart disease patients. *J Clin Lipidol*. 2010 Jul-Aug;4(4):272-8. doi: 10.1016/j.jacl.2010.05.002. Epub 2010 Jun 1. PMID: 21122660.
- (27) Bays HE, Davidson MH, Massaad R, Flaim D, Lowe RS, Tereshakovec AM, Jones-Burton C. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). *Am J Cardiol*. 2011 Aug 15;108(4):523-30. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.079. Epub 2011 May 17. PMID: 21596364.

- (28) Colivicchi F, Di Fusco SA, Scicchitano P, Caldarola P, Murrone A, Valente S, Urbinati S, Roncon L, Amodeo V, Aspromonte N, Cipriani M, Domenicucci S, Francese GM, Imazio M, Scotto di Uccio F, Di Lenarda A, Gulizia MM, Gabrielli D. Updated clinical evidence and place in therapy of bempedoic acid for hypercholesterolemia: ANMCO position paper. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2021 Mar 1;22(3):162-171. doi: 10.2459/JCM.0000000000001108. PMID: 32842050.
- (29) Banach M, Duell PB, Gotto AM Jr, Laufs U, Leiter LA, Mancini GBJ, Ray KK, Flaim J, Ye Z, Catapano AL. Association of Bempedoic Acid Administration With Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients With Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol*. 2020 Oct 1;5(10):1124-1135. doi: 10.1001/jamacardio.2020.2314. PMID: 32609313; PMCID: PMC7330832.
- (30) 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.
- (31) Saeed A, Kinoush S, Virani SS. Lipoprotein (a): Recent Updates on a Unique Lipoprotein. *Curr Atheroscler Rep*. 2021 Jun 19;23(8):41. doi: 10.1007/s11883-021-00940-5. PMID: 34146181; PMCID: PMC8214056.
- (32) Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, Goel A, Heath SC, Parish S, Barlera S, Franzosi MG, Rust S, Bennett D, Silveira A, Malarstig A, Green FR, Lathrop M, Gigante B, Leander K, de Faire U, Seedorf U, Hamsten A, Collins R, Watkins H, Farrall M; PROCARDIS Consortium. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med*. 2009 Dec 24;361(26):2518-28. doi: 10.1056/NEJMoa0902604. PMID: 20032323.
- (33) Deloukas P, Kanoni S, Willenborg C, Farrall M, Assimes T L, Thompson J. R., Ingelsson E, Saleheen D, Erdmann J, Goldstein B. A., Stirrups K, König I. R., Cazier J. B., Johansson Å, Hall A. S., Lee J. Y., Willer C. J., Chambers J. C., Esko T, ... Samani N. J. (2013). Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nature Genetics*, 45(1), 25-33. <https://doi.org/10.1038/ng.2480>

- (34) Kronenberg F. Lipoprotein(a). *Handb Exp Pharmacol*. 2022;270:201-232. doi: 10.1007/164\_2021\_504. PMID: 34196811.
- (35) Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res*. 2016 Nov;57(11):1953-1975. doi: 10.1194/jlr.R071233. Epub 2016 Sep 27. PMID: 27677946; PMCID: PMC5087876.
- (36) Köchl S, Fresser F, Lobentanz E, Baier G, Utermann G. Novel interaction of apolipoprotein(a) with beta-2 glycoprotein I mediated by the kringle IV domain. *Blood*. 1997 Aug 15;90(4):1482-9. PMID: 9269765.
- (37) Poon M, Zhang X, Dunsky KG, Taubman MB, Harpel PC. Apolipoprotein(a) induces monocyte chemotactic activity in human vascular endothelial cells. *Circulation*. 1997 Oct 21;96(8):2514-9. doi: 10.1161/01.cir.96.8.2514. PMID: 9355887.
- (38) Bergmark C, Dewan A, Orsoni A, Merki E, Miller ER, Shin MJ, Binder CJ, Hörkkö S, Krauss RM, Chapman MJ, Witztum JL, Tsimikas S. A novel function of lipoprotein [a] as a preferential carrier of oxidized phospholipids in human plasma. *J Lipid Res*. 2008 Oct;49(10):2230-9. doi: 10.1194/jlr.M800174-JLR200. Epub 2008 Jul 1. PMID: 18594118.
- (39) Boffa MB, Koschinsky ML. Oxidized phospholipids as a unifying theory for lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2019 May;16(5):305-318. doi: 10.1038/s41569-018-0153-2. PMID: 30675027.
- (40) Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarencu P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgözoğlu L, Tybjaerg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010 Dec;31(23):2844-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehq386. Epub 2010 Oct 21. PMID: 20965889; PMCID: PMC3295201.
- (41) Guan W, Cao J, Steffen BT, Post WS, Stein JH, Tattersall MC, Kaufman JD, McConnell JP, Hoefner DM, Warnick R, Tsai MY. Race is a key variable in assigning lipoprotein(a) cutoff values for coronary heart disease risk assessment: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015

- Apr;35(4):996-1001. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304785. Epub 2015 Feb 19. PMID: 25810300; PMCID: PMC4377643.
- (42) Marcovina SM, Albers JJ. Lipoprotein (a) measurements for clinical application. *J Lipid Res.* 2016 Apr;57(4):526-37. doi: 10.1194/jlr.R061648. Epub 2015 Dec 4. PMID: 26637278; PMCID: PMC4808779.
- (43) Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, Koschinsky ML, McNeal CJ, Nordestgaard BG, Orringer CE. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2019 May-Jun;13(3):374-392. doi: 10.1016/j.jacl.2019.04.010. Epub 2019 May 17. Erratum in: *J Clin Lipidol.* 2022 Sep-Oct;16(5):e77-e95. PMID: 31147269.
- (44) Cegla J, Neely RDG, France M, Ferns G, Byrne CD, Halcox J, Datta D, Capps N, Shoulders C, Qureshi N, Rees A, Main L, Cramb R, Viljoen A, Payne J, Soran H; HEART UK Medical, Scientific and Research Committee. HEART UK consensus statement on Lipoprotein(a): A call to action. *Atherosclerosis.* 2019 Dec;291:62-70. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.011. Epub 2019 Oct 14. Erratum in: *Atherosclerosis.* 2020 Feb 1;296:48. PMID: 31704552.
- (45) Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE, Goldberg R, Heidenreich PA, Hlatky MA, Jones DW, Lloyd-Jones D, Lopez-Pajares N, Ndumele CE, Orringer CE, Peralta CA, Saseen JJ, Smith SC Jr, Sperling L, Virani SS, Yeboah J. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCN A Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Jun 25;73(24):3168-3209. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.002. Epub 2018 Nov 10. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2019 Jun 25;73(24):3234-3237. PMID: 30423391.
- (46) Wendy Y Craig, Louis M Neveux, Glenn E Palomaki, Meghan M Cleveland, James E Haddow, Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic heart disease: metaanalysis of prospective studies, *Clinical Chemistry*, Volume 44, Issue 11, 1 November 1998, Pages 2301–2306, <https://doi.org/10.1093/clinchem/44.11.2301>

- (47) Nave AH, Lange KS, Leonards CO, Siegerink B, Doehner W, Landmesser U, Steinhagen-Thiessen E, Endres M, Ebinger M. Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic stroke: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2015 Oct;242(2):496-503. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.021. Epub 2015 Aug 15. PMID: 26298741.
- (48) Erqou S, Thompson A, Di Angelantonio E, Saleheen D, Kaptoge S, Marcovina S, Danesh J. Apolipoprotein(a) isoforms and the risk of vascular disease: systematic review of 40 studies involving 58,000 participants. *J Am Coll Cardiol*. 2010 May 11;55(19):2160-7. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.080. PMID: 20447543.
- (49) Florian Kronenberg and others, Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement, *European Heart Journal*, Volume 43, Issue 39, 14 October 2022, Pages 3925–3946, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361>
- (50) Patel AP, Wang (汪敏先) M, Pirruccello JP, Ellinor PT, Ng K, Kathiresan S, Khera AV. Lp(a) (Lipoprotein[a]) Concentrations and Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From a Large National Biobank. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021 Jan;41(1):465-474. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315291. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33115266; PMCID: PMC7769893.
- (51) Virani SS, Brautbar A, Davis BC, Nambi V, Hoogeveen RC, Sharrett AR, Coresh J, Mosley TH, Morrisett JD, Catellier DJ, Folsom AR, Boerwinkle E, Ballantyne CM. Associations between lipoprotein(a) levels and cardiovascular outcomes in black and white subjects: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2012 Jan 17;125(2):241-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.045120. Epub 2011 Nov 29. PMID: 22128224; PMCID: PMC3760720.
- (52) Lee SR, Prasad A, Choi YS, Xing C, Clopton P, Witztum JL, Tsimikas S. LPA Gene, Ethnicity, and Cardiovascular Events. *Circulation*. 2017 Jan 17;135(3):251-263. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024611. Epub 2016 Nov 9. PMID: 27831500; PMCID: PMC5241172.
- (53) Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. *J Intern Med*. 2013 Jan;273(1):6-30. doi: 10.1111/j.1365-2796.2012.02592.x. Epub 2012 Nov 12. PMID: 22998429.

- (54)Hindy G, Aragam KG, Ng K, Chaffin M, Lotta LA, Baras A; Regeneron Genetics Center; Drake I, Orho-Melander M, Melander O, Kathiresan S, Khera AV. Genome-Wide Polygenic Score, Clinical Risk Factors, and Long-Term Trajectories of Coronary Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020 Nov;40(11):2738-2746. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314856. Epub 2020 Sep 22. PMID: 32957805; PMCID: PMC7577949.
- (55)Verbeek R, Hoogeveen RM, Langsted A, Stiekema LCA, Verweij SL, Hovingh GK, Wareham NJ, Khaw KT, Boekholdt SM, Nordestgaard BG, Stroes ESG. Cardiovascular disease risk associated with elevated lipoprotein(a) attenuates at low low-density lipoprotein cholesterol levels in a primary prevention setting. *Eur Heart J.* 2018 Jul 14;39(27):2589-2596. doi: 10.1093/eurheartj/ehy334. PMID: 29931232; PMCID: PMC6287703.
- (56)Albers JJ, Slee A, O'Brien KD, Robinson JG, Kashyap ML, Kwiterovich PO Jr, Xu P, Marcovina SM. Relationship of apolipoproteins A-1 and B, and lipoprotein(a) to cardiovascular outcomes: the AIM-HIGH trial (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes). *J Am Coll Cardiol.* 2013 Oct 22;62(17):1575-9. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.051. Epub 2013 Aug 21. PMID: 23973688; PMCID: PMC3800510.
- (57)Nestel PJ, Barnes EH, Tonkin AM, Simes J, Fournier M, White HD, Colquhoun DM, Blankenberg S, Sullivan DR. Plasma lipoprotein(a) concentration predicts future coronary and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013 Dec;33(12):2902-8. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302479. Epub 2013 Oct 3. PMID: 24092750.
- (58)Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, Fox KAA, Gibson CM, Granger C, Menon V, Montalescot G, Rader D, Tall AR, McErlean E, Wolski K, Ruotolo G, Vangerow B, Weerakkody G, Goodman SG, Conde D, McGuire DK, Nicolau JC, Leiva-Pons JL, Pesant Y, Li W, Kandath D, Kouz S, Tahirkheli N, Mason D, Nissen SE; ACCELERATE Investigators. Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease. *N Engl J Med.* 2017 May 18;376(20):1933-1942. doi: 10.1056/NEJMoa1609581. PMID: 28514624.
- (59)<http://www.sisa.it>

- (60) <https://siia.it/aggiornamento-formazione/news/lipoproteina-a-nella-prevenzione-cardiovascolare-novita-terapeutiche-in-arrivo>
- (61) Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS, Xia S, Tami JA, Yu RZ, Marcovina SM, Hughes SG, Graham MJ, Crooke RM, Crooke ST, Witztum JL, Stroes ES, Tsimikas S. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet*. 2016 Nov 5;388(10057):2239-2253. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31009-1. Epub 2016 Sep 21. PMID: 27665230.
- (62) 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.
- (63) Gaudet D, Watts GF, Robinson JG, Minini P, Sasiela WJ, Edelberg J, Louie MJ, Raal FJ. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) Over  $\geq 1.5$  Years (from the Phase 3 ODYSSEY Program). *Am J Cardiol*. 2017 Jan 1;119(1):40-46. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.09.010. Epub 2016 Sep 29. PMID: 27793396.
- (64) Bryan Williams, Giuseppe Mancina, Wilko Spiering, Enrico Agabiti Rosei, Michel Azizi, Michel Burnier, Denis L Clement, Antonio Coca, Giovanni de Simone, Anna Dominiczak, Thomas Kahan, Felix Mahfoud, Josep Redon, Luis Ruilope, Alberto Zanchetti, Mary Kerins, Sverre E Kjeldsen, Reinhold Kreutz, Stephane Laurent, Gregory Y H Lip, Richard McManus, Krzysztof Narkiewicz, Frank Ruschitzka, Roland E Schmieder, Evgeny Shlyakhto, Costas Tsioufis, Victor Aboyans, Ileana Desormais, ESC Scientific Document Group, 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH), *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 33, 01 September 2018, Pages 3021–3104, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- (65) <http://www.cuore.iss.it/indagini/CuoreData>
- (66) <https://www.epicentro.iss.it/ben/2002/settembre02/2>

(67) Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, Persu A, Mancia G, Kreutz R; European Society of Hypertension Council and the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens.* 2021 Jul 1;39(7):1293-1302. doi: 10.1097/HJH.0000000000002843. PMID: 33710173.