

Lipoproteina(a): un fattore di rischio Cv da imparare a conoscere e gestire

La lipoproteina(a) [Lp(a)] è una particella circolante costituita da una porzione lipoproteica simile alle lipoproteine a bassa densità (Ldl) e da una glicoproteina esclusiva, la apolipoproteina(a) [apo(a)]¹. È stata riconosciuta per la prima volta nel 1963², mentre il gene *Lpa* è stato descritto nel 1987³. Circa il 90% del livello individuale di Lp(a) è su base ereditaria¹

Anna Nelva - Coordinatrice Commissione Lipidologia & Metabolismo dell'Associazione Medici Endocrinologi

Fisiologia e fisiopatologia

Lp(a) è analoga a Ldl e remnant delle lipoproteine per la concentrazione di lipidi e per la presenza di apolipoproteina B-100 (apoB-100), ma nonostante queste caratteristiche non è un prodotto metabolico né delle Vldl né delle Ldl, ed ha meccanismi indipendenti di produzione e clearance⁴. In particolare la componente apo(a) è sintetizzata dagli epatociti. Presenta particolari strutture chiamate *kringle*, dal nome di un dolce danese che ha una forma simile, che le conferiscono un'elevata omologia strutturale con il plasminogeno; sono state attribuite a questa caratteristica proprietà antifibrinolitiche di apo(a), dimostrate in vitro. Apo(a) è legata a una particella Ldl in modo covalente tramite un singolo legame disolfuro con apoB-110. Lp(a) può essere eliminata dalla circolazione come particella intera o può venire divisa in Ldl e apo(a) e ulteriormente degradata, principalmente a livello epatico. Il frammento apo(a) viene eliminato a livello renale^{5,6}.

I livelli circolanti di Lp(a) risentono fortemente di un polimorfismo dimensionale del gene *Lpa*, che codificando per apo(a) determina un

numero variabile di *kringle IV*⁸. I soggetti portatori di isoforme di apo(a) ad alto peso molecolare, caratterizzate da un numero maggiore di copie del sottotipo 2 del *kringle IV* nel gene dell'apo(a), hanno di solito concentrazioni di Lp(a) più basse rispetto ai soggetti portatori di isoforme di apo(a) a peso molecolare più basso per un numero minore di *kringle*. Il numero di copie del sottotipo 2 del *kringle IV* spiega fino al 70% della variabilità interindividuale nei livelli di Lp(a), ma anche altri polimorfismi contribuiscono al controllo genetico della sua concentrazione plasmatica¹.

Evidenze epidemiologiche e studi genetici dimostrano che livelli elevati di Lp(a) hanno un ruolo causale nello sviluppo di patologia cardiovascolare, stenosi valvolare aortica, mortalità cardiovascolare, mortalità per tutte le cause, sia negli uomini che nelle donne e nelle diverse etnie, soprattutto dopo i 50 anni^{1,9}.

Per livelli di Lp(a) maggiori di 90mg/dl (190nmol/l) il rischio di infarto miocardico e stenosi valvolare aortica triplica, quello di arteriopatia periferica raddoppia, quello di scompenso cardiaco aumenta di 1.7 volte, di ictus ischemico di 1.6 volte, di

morte cardiovascolare di 1.5 volte e di morte per tutte le cause di 1.2 volte¹. Livelli molto alti di Lp(a) (>180 mg/dL o >430 nmol/L) identificano persone con un rischio di patologia cardiovascolare aterosclerotica (Ascvd) nell'arco della vita equivalente a quello dell'ipercolesterolemia familiare eterozigote non trattata⁹. Nonostante effetti antifibrinolitici evidenziati in vitro, Lp(a) non è invece un fattore di rischio per eventi tromboembolici venosi⁹.

La relazione tra concentrazione di Lp(a) e patologia cardiovascolare indotta è continua, con un aumento progressivo del rischio in assenza di un livello "soglia". Un documento di consenso europeo del 2022⁹ propone tuttavia dei cut-off per un approccio pragmatico, considerando non rilevanti livelli <30 mg/dL (<75 nmol/L), significativi livelli >50 mg/dL (>125 nmol/L), "zona grigia" livelli fra 30-50 mg/dL (75-125 nmol/l); i valori nella zona grigia sono da tenere in conto nella valutazione clinica in presenza di altri fattori di rischio e nella stratificazione del rischio.

Sono stati ipotizzati diversi meccanismi con cui Lp(a) è in grado di determinare un danno alle pareti vascolari e alla valvola aortica^{1,9}, legati al con-

tenuto di colesterolo Ldl, alla capacità di inibire la fibrinolisi, alla caratteristica di Lp(a) di trasportare fosfolipidi ossidati. In particolare Lp(a) misurando meno di 70 nm di diametro può attraversare liberamente la barriera endoteliale e in modo simile alle Ldl può essere trattenuta all'interno della parete arteriosa, depositando colesterolo nelle placche aterosclerotiche. Questo però da una parte non giustifica l'aumentata probabilità di calcificazioni e stenosi della valvola aortica rispetto ai soli effetti dell'aumento del colesterolo Ldl, dall'altra l'aumento di rischio cardiovascolare determinato da Lp(a) è sostanzialmente superiore a quello che deriverebbe solo dal suo contenuto in colesterolo e apolipoproteina B. Una seconda spiegazione dei suoi effetti pro-aterogeni è stata cercata nell'effetto di inibizione della fibrinolisi, caratteristica che nel corso dell'evoluzione potrebbe aver offerto un vantaggio di sopravvivenza a mammiferi giovani con livelli elevati di Lp(a), per un minor rischio di sanguinamento, grazie all'inibizione della fibrinolisi, e per una migliore guarigione delle ferite, grazie anche all'apporto di colesterolo; è stato effettivamente dimostrato che Lp(a) si lega ai siti di lesione arteriosa e accumulo di fibrina. Nei soggetti con livelli di Lp(a) elevati, tuttavia, questo tipo di meccanismo potrebbe favorire la crescita di trombi attraverso l'inibizione della fibrinolisi in siti di rottura della placca aterosclerotica, determinando in ultimo un aumentato rischio di infarto miocardico ed ictus ischemico. In presenza di lesioni arteriose minori, come in caso di flusso turbolento, dei microtrombi potrebbero venire incorporati nella parete arteriosa, portando a stenosi arteriosa e a stenosi della valvola aortica. Sono infine probabilmente in causa effetti proinfiammatori legati alla già citata caratteristica di Lp(a) di trasportare fosfolipidi ossidati.

Epidemiologia

Nella popolazione i livelli di Lp(a) per l'effetto della variabilità genetica si distribuiscono da <0.1 a >300 mg/dL (<0.2-750 nmol/L) con significative differenze fra le diverse etnie (1). In particolare, presentano concentrazioni plasmatiche di Lp(a) più basse le popolazioni originarie da Asia orientale, Europa e sud-est asiatico (concentrazioni mediane di poco superiori a 10 mg/dl - 18 nmol/l), intermedie quelle originarie da America latina, Medio Oriente e Asia Meridionale (concentrazioni mediane inferiori a 20 mg/dl-40 nmol/l), più alte quelle di origine africana (concentrazioni mediane comunque inferiori a 30 mg/dl-62 nmol/l).

Nelle popolazioni con le concentrazioni inferiori le distribuzioni dei valori sono distorte, con la maggior parte dei soggetti che presentano livelli bassi e una "coda" nei grafici verso le concentrazioni più alte; nelle popolazioni con le concentrazioni maggiori, invece, la distribuzione si avvicina a una distribuzione normale, anche se sempre con una coda verso i livelli più alti. Si stima comunque che circa il 20% della popolazione generale abbia livelli di Lp(a) >50mg/dl¹².

Ci sono differenze di genere: dopo i 50 anni (età che tipicamente coincide con l'epoca della menopausa) le concentrazioni di Lp(a) nelle donne sono maggiori del 17% rispetto a quelle degli uomini¹.

Un dato interessante emerso dagli studi è che i soggetti con bassi livelli di Lp(a) hanno un rischio maggiore di diabete mellito tipo 2 rispetto ai soggetti con Lp(a) elevata, anche se i dati delle evidenze genetiche per questa associazione sono contraddittori. Sarà comunque da monitorare il rischio di un aumento delle diagnosi di diabete nei trial per la riduzione farmacologica aggressiva di Lp(a)^{1,9}.

Influenza di fattori non genetici

Una dieta a basso contenuto di carboidrati e alto contenuto di grassi saturi può ridurre i livelli di Lp(a) del 15% circa⁹. Condizioni proinfiammatorie sono in grado di aumentare i livelli di Lp(a). Le malattie renali possono aumentarne i livelli, mentre un danno epatico ne riduce la produzione come anche di altre lipoproteine contenenti apoB-100^{1,9,13}. Dopo infarto miocardico (Ima) è possibile una immediata riduzione nella concentrazione di Lp(a), che può successivamente aumentare anche di tre volte rispetto ai livelli normali per quel paziente nelle successive una-due settimane, rientrando infine nei livelli normali per quel paziente dopo circa un mese. La riduzione precoce dei livelli di Lp(a) dopo Ima potrebbe avvenire perché Lp(a) si attacca ai siti lesi per riparare il tessuto danneggiato¹.

Lp(a) e ipercolesterolemia familiare (Fh)

Alte concentrazioni di Lp(a) a causa del contenuto in colesterolo contribuiscono alle diagnosi cliniche di Fh per circa il 25% dei casi. È essenziale che il 25% di pazienti con Fh che presenta alte concentrazioni di Lp(a) venga riconosciuto, perché, essendo a più alto rischio di malattia coronarica rispetto al restante 75%, richiederà un controllo più aggressivo degli altri fattori di rischio cardiovascolare¹.

Gestione clinica di Lp(a)

Screening - L'accumularsi delle evidenze sul ruolo di Lp(a) nella patologia cardiovascolare ha portato le società scientifiche già dal 2010 a raccomandarne la valutazione, inizialmente solo nei soggetti ad alto rischio cardiovascolare¹⁴. Le linee guida europee del 2019 hanno poi introdotto la raccomandazione di mi-

surarla a tutti almeno una volta nella vita, per identificare i portatori di livelli molto alti¹⁵. Indicazioni simili sono state quindi inserite in molti altri documenti di consenso o linee guida di altri paesi¹.

Lo screening è raccomandato anche nei giovani con una storia di ictus ischemico o una storia familiare di Ascvd prematura o alto Lp(a) e nessun altro fattore di rischio identificabile; uno "screening a cascata" sui parenti stretti di un caso indice è raccomandato in caso di Fh, storia familiare di Lp(a) molto alta e storia personale o familiare di Ascvd⁹.

Terapia - Sono privi di efficacia per la riduzione dei livelli di Lp(a) gli abituali interventi sullo stile di vita e non sono al momento disponibili farmaci approvati con questa indicazione in grado di ridurre in modo selettivo, efficace e sicuro i livelli di Lp(a). Fra i trattamenti ipolipemizzanti, statine ad alta intensità e acido bempedoico non determinano variazioni di Lp(a), ezetimibe la riduce del 7%, gli inibitori di Pcsk9 (alirocumab, evolocumab, inclisiran) la riducono del 15-30% e lomitapide del 17%; l'aferesi la riduce del 70% in acuto e del 35% nell'intervallo fra i trattamenti; l'acido nicotinico la riduce del 20-40%, ma non ha indicazione a causa degli effetti collaterali associati¹³. È tuttavia fondamentale una gestione pre-

coce e intensiva degli altri fattori di rischio (Ldl-C, pressione arteriosa, glicemia, stile di vita), secondo le comuni indicazioni delle linee guida, per mitigare l'ulteriore aumento di rischio legato a Lp(a)⁹.

Nuove prospettive^{1,13}

Negli ultimi anni sono iniziati studi per vari farmaci diretti alla riduzione di Lp(a) tramite tecnologie di silenziamento genico o inibendo il legame fra apolipoproteina (a) e particella Ldl. Sono state riportate riduzioni di Lp(a) dell'80% con pelacarsen, del 98% con olpasiran, zerlasiran e lepodisiran, del 65% con muvalaptin. Per pelacarsen, olpasiran e lepodisiran sono in corso trial di fase 3 per endpoint di patologia cardiovascolare, mentre zerlasiran e muvalaptin non hanno ancora raggiunto questo stadio.

Olpasiran, zerlasiran, e lepodisiran sono Si-Rna, cioè molecole di Rna non codificanti, a doppio filamento, che promuovono la degradazione di un mRNA bersaglio mediante legame al complesso Risc (Rna-induced silencing complex) nel citoplasma degli epatociti; vengono somministrati con iniezioni sottocute da due a quattro volte all'anno.

Pelacarsen è un oligonucleotide antisense coniugato a una N-acetil-galattosamina che agisce a livello del

nucleo degli epatociti e viene somministrato sottocute una volta al mese. Muvalaplin inibisce il legame fra apo(a) e l'apolipoproteina B sulla particella di Ldl al di fuori dagli epatociti, e prevede un'assunzione orale una volta al giorno.

Anche altri farmaci sono in corso di studio per gli effetti su Lp(a), ma non sono ancora giunti alla fase di valutazione degli effetti sul rischio cardiovascolare.

Conclusioni

Livelli elevati di Lp(a) sono un importante fattore causale di patologia cardiovascolare che interessa il 20% della popolazione globale. Misurarne la concentrazione plasmatica almeno una volta nella vita permette di riconoscere e gestire correttamente i pazienti con valori elevati, per ora soprattutto con un intervento precoce e intensivo sugli altri fattori di rischio, secondo le comuni indicazioni delle linee guida, per mitigare l'ulteriore aumento di rischio legato a Lp(a). Sono attualmente in corso di sviluppo terapie innovative che riducono in misura rilevante i livelli di Lp(a), e che si spera possano presto dimostrarsi in grado di determinare anche una significativa diminuzione del rischio cardiovascolare.

BIBLIOGRAFIA

- Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *Lancet*. 2024 Sep 28;404(10459):1255-1264.
- Berg K. A new serum type system in man-the lp system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963; 59: 369-82.
- McLean JW, Tomlinson JE, et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987; 330: 132-37.
- Tsimikas S. Lipoprotein(a) in the Year 2024: A Look Back and a Look Ahead. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2024 Jul;44(7):1485-1490.
- Cain WJ, Millar JS, et al. Lipoprotein (a) is cleared from the plasma primarily by the liver in a process mediated by apolipoprotein (a). *J Lipid Res*. 2005; 46: 2681-91.
- Hoover-Plow J, Huang M. Lipoprotein(a) metabolism: potential sites for therapeutic targets. *Metabolism*. 2013; 62: 479-91.
- Noto D, Pace A, et al. Differential apolipoprotein(a) isoform expression in heterozygosity is an independent contributor to lipoprotein(a) levels variability. *Clin Chim Acta*. 2003; 328: 91-7.
- Enkhaa B, Anuurad E, Berglund L. Lipoprotein (a): impact by ethnicity and environmental and medical conditions. *J Lipid Res*. 2016 Jul;57(7):1111-25.
- Kronenberg F, Mora S, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022 Oct 14;43(39):3925-3946.
- Brown MS, Goldstein JL. Plasma lipoproteins: teaching old dogmas new tricks. *Nature* 1987; 330: 113-14.
- Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res* 2016; 57: 1953-75.
- Tsimikas S, Fazio S, et al. NHLBI Working Group Recommendations to Reduce Lipoprotein(a)-Mediated Risk of Cardiovascular Disease and Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jan 16;71(2):177-192.
- Chiesa G, Zenti MG et al. Documento di consenso sulla lipoproteina(a) della società italiana per lo studio dell'aterosclerosi (SISA) Consensus document on Lipoprotein(a) from the Italian Society for the Study of Atherosclerosis (SISA). *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi* 2023; 14 (3): 5-25
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010; 31: 2844-53).
- Mach F, Baigent C, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111-88.