

CONSENSUS

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)

**GIULIA CHIESA¹, MARIA GRAZIA ZENTI², ANDREA BARAGETTI^{1,3}, CARLO M. BARBAGALLO⁴,
CLAUDIO BORGHI⁵, FURIO COLIVICCHI⁶, ALDO P. MAGGIONI⁷, DAVIDE NOTO⁴,
MATTEO PIRRO⁸, ANGELA A. RIVELLESE⁹, TIZIANA SAMPIETRO¹⁰, FRANCESCO SBRANA¹⁰,
MARCELLO ARCA¹¹, MAURIZIO AVERNA^{4,12}, ALBERICO L. CATAPANO³**

¹Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari "Rodolfo Paoletti",
Università degli Studi di Milano;

²Servizio di Diabetologia, Malattie Metaboliche e Nutrizione Clinica,
Ospedale P. Pederzoli, Peschiera del Garda (Verona);

³IRCCS MultiMedica, Sesto San Giovanni, Milano;

⁴Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna
e Specialistica "G. D'Alessandro" (PROMISE), Università di Palermo, Palermo;

⁵Dipartimento di Medicina Cardiovascolare, IRCCS AOU S. Orsola, Bologna;

⁶Divisione di Cardiologia Clinica e Riabilitativa, Ospedale San Filippo Neri, Roma;

⁷Centro Studi ANMCO, Fondazione "per il Tuo cuore" HCF Onlus, Firenze;

⁸Sezione di Medicina Interna, Angiologia e Malattie da Arteriosclerosi, Dipartimento di Medicina e
Chirurgia, Azienda Ospedaliera S. Maria della Misericordia, Università di Perugia;

⁹Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi Federico II, Napoli;

¹⁰Unità di Lipoferesi, Centro per la Diagnosi e il Trattamento di Dislipidemie Ereditarie, Fondazione
Toscana Gabriele Monasterio, Pisa;

¹¹Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione (DTPM), Università degli Studi
di Roma La Sapienza, Policlinico Umberto I, Roma;

¹²Istituto di Biofisica, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Palermo

Indirizzi per la corrispondenza

Giulia Chiesa

Dipartimento di Scienze Farmacologiche
e Biomolecolari "Rodolfo Paoletti",
Università degli Studi di Milano
Via Balzaretti, 9 - 20133 Milano
E-mail: giulia.chiesa@unimi.it

Maria Grazia Zenti

Servizio di Diabetologia, Malattie Metaboliche
e Nutrizione Clinica, Ospedale P. Pederzoli,
Peschiera del Garda (Verona)
E-mail: mariagrazia.zenti@ospedaledederzoli.it

SUMMARY

Aims: In view of the consolidating evidence on the causal role of Lp(a) in cardiovascular disease, the Italian Society for the Study of Atherosclerosis (SISA) has assembled a consensus on Lp(a) genetics and epidemiology, together with recommendations for its measurement and current and emerging therapeutic approaches to reduce its plasma levels. Data on the Italian population are also provided.

Data synthesis: Lp(a) is constituted by one apo(a) molecule and a lipoprotein closely resembling to a low-density lipoprotein (LDL). Its similarity with an LDL, together with its ability to carry oxidized phospholipids are considered the two main features making Lp(a) harmful for cardiovascular health. Plasma Lp(a) concentrations vary over about 1000 folds in humans and are genetically determined, thus they are quite stable in any individual. Mendelian Randomization studies have suggested a causal role of Lp(a) in atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) and aortic valve stenosis and observational studies indicate a linear direct correlation between cardiovascular disease and Lp(a) plasma levels. Lp(a) measurement is strongly recommended once in a patient's lifetime, particularly in FH subjects, but also as part of the initial lipid screening to assess cardiovascular risk. The apo(a) size polymorphism represents a challenge for Lp(a) measurement in plasma, but new strategies are overcoming these difficulties. A reduction of Lp(a) levels can be currently attained only by lipoprotein apheresis and, moderately, with PCSK9 inhibitor treatment.

Conclusions: Awaiting the approval of selective Lp(a)-lowering drugs, an intensive management of the other risk factors for individuals with elevated Lp(a) levels is strongly recommended.

Key words: *Lipoprotein(a); Oxidized phospholipids; Mendelian randomization; Familial hypercholesterolemia; Atherosclerotic cardiovascular disease; Aortic valve stenosis; Antisense oligonucleotides; Small interfering RNA*

Struttura e metabolismo della Lp(a)

La Lp(a) è una particella lipoproteica con una componente peculiare, l'apolipoproteina(a) (apo(a)), una glicoproteina sintetizzata esclusivamente dagli epatociti (1),

caratterizzata da strutture denominate *kringles* poiché richiamano la forma dell'omonimo dolce danese (*Figura 1*). La Lp(a) ha una curiosa distribuzione evolutiva, essendo stata individuata solo nel plasma del riccio, oltre che delle scimmie del Vecchio Mondo, dello scimpanzé e dell'uomo (2). Il gene umano che codifica per l'apo(a), situato sul cromosoma 6, si è probabilmente evoluto milioni di anni fa a partire dal gene del plasminogeno (3). Il kringle IV, il kringle V e il dominio della proteasi del plasminogeno sono stati conservati, quest'ultimo però con una sequenza inattiva. Il kringle IV, presente nel plasminogeno in una singola copia, si è espanso e differenziato nel gene dell'apo(a) in dieci sottotipi (1-10) (*Figura 1*). Di questi, il sottotipo 2 si è ulteriormente espanso in un numero variabile di copie, da 1 a oltre 40, e ciò spiega l'ampio polimorfismo di dimensione dell'apo(a) umana, che varia da 300 a 800 kDa (4).

Ogni particella di Lp(a) è costituita da

In evidenza

- I livelli plasmatici di Lp(a) sono stabili nel corso della vita di ogni individuo.
- La Lp(a) è causa di malattia cardiovascolare su base aterosclerotica e stenosi valvolare aortica.
- Il rischio cardiovascolare aumenta linearmente con i livelli di Lp(a), in assenza di effetto soglia
- La misurazione della Lp(a) è fortemente raccomandata almeno una volta nella vita di ciascun paziente.
- Le attuali strategie di riduzione dei livelli di Lp(a) sono rappresentate dall'afèresi lipoproteica e dagli inibitori di PCSK9.

una molecola di apo(a) e una lipoproteina simile a una lipoproteina a bassa densità (LDL). Queste due componenti sono unite da legami non covalenti e da un ponte disolfuro tra apoB100 e apo(a) (Figura 1) (5).

Non è ancora del tutto chiaro come la Lp(a) venga generata. Questa lipoproteina non sembra essere, a differenza delle LDL, un prodotto metabolico delle lipoproteine a bassissima densità (VLDL) (6). Studi *in vivo* ed *ex vivo* suggeriscono che la Lp(a) possa essere originata dall'assemblaggio extracellulare dell'apo(a) con la lipoproteina simile alla LDL (7, 8), mentre esperimenti *in vitro* hanno indicato che la formazione della Lp(a) possa iniziare intracellularmente, negli epatociti, con la formazione di legami non covalenti tra apoB100 e apo(a) (9). Studi di cinetica hanno anch'essi fornito risultati contrastanti (10, 11).

Il catabolismo della Lp(a) avviene principalmente nel fegato (12) e in piccola parte nel rene e nella parete vascolare (13). Sono state implicate numerose vie recettoriali, tra cui le lectine, i recettori del plasmidogeno, il recettore toll-like 2, quest'ultimo emerso da un'analisi meta-genomica come regolatore dei livelli plasmatici di Lp(a) (14), e SR-B1, che media la captazione selettiva degli esteri del colesterolo. All'interno della famiglia che include il recettore delle LDL, il recettore delle VLDL, così come le *LDL receptor-related protein 1 e 8* (LRP1 e LRP8), sembrano svolgere un ruolo nella captazione e degradazione della Lp(a). Il coinvolgimento del recettore delle LDL nel catabolismo della Lp(a) è stato oggetto di numerosi studi, ma la rilevanza di questa via nel *turnover* della Lp(a) non è ancora chiarita (15).

nogeno, il recettore toll-like 2, quest'ultimo emerso da un'analisi meta-genomica come regolatore dei livelli plasmatici di Lp(a) (14), e SR-B1, che media la captazione selettiva degli esteri del colesterolo. All'interno della famiglia che include il recettore delle LDL, il recettore delle VLDL, così come le *LDL receptor-related protein 1 e 8* (LRP1 e LRP8), sembrano svolgere un ruolo nella captazione e degradazione della Lp(a). Il coinvolgimento del recettore delle LDL nel catabolismo della Lp(a) è stato oggetto di numerosi studi, ma la rilevanza di questa via nel *turnover* della Lp(a) non è ancora chiarita (15).

Distribuzione e determinanti dei livelli plasmatici di Lp(a)

I livelli plasmatici di Lp(a) nell'uomo variano di circa 1000 volte, con concentrazioni comprese tra 0,1 e oltre 100 mg/dL. Le popolazioni di origine caucasica mostrano una distribuzione distorta nella frequenza della concentrazione plasmatica di Lp(a), con la

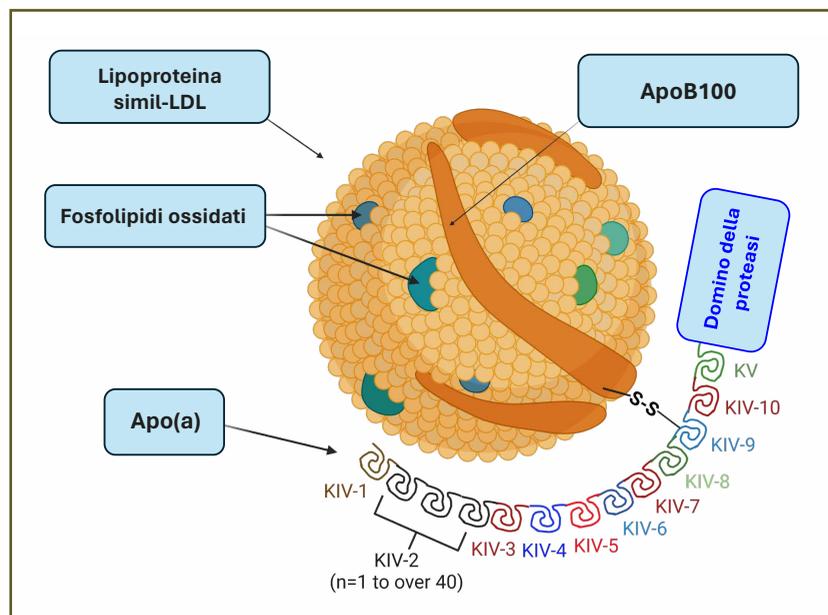


Figura 1

Rappresentazione schematica della lipoproteina (a). La linea nera indica il legame disolfuro tra apo(a) e apoB100.

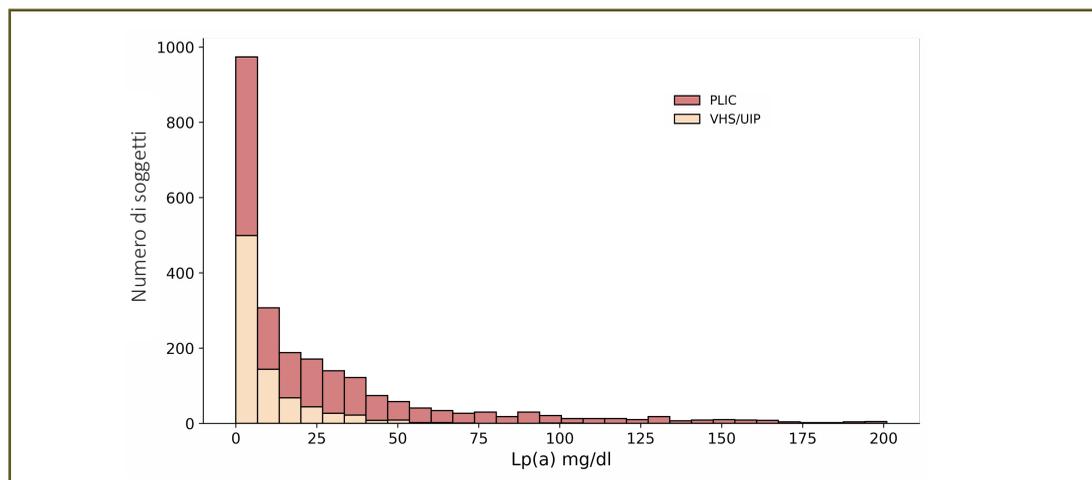


Figura 2 - Distribuzione della concentrazione plasmatica di Lp(a) in due popolazioni italiane. I livelli plasmatici di Lp(a) sono stati misurati in 1.534 partecipanti dello studio *Progressione delle Lesioni Intimali Carotidee* (PLIC) (136), rappresentativi della popolazione generale residente nell'area settentrionale di Milano, e in una rappresentazione raggruppata di due popolazioni siciliane (n=842), del *Ventimiglia Heart Study* (VHS) (18) e dell'*Ustica Island Project* (UIP) (137).

maggior parte dei soggetti che presentano livelli molto bassi. Questo è evidente anche in Italia, sia nell'area settentrionale (16, 17) che in quella meridionale (18) del paese (*Figura 2*). Una distribuzione simile si osserva nelle popolazioni di origine araba ed asiatica, mentre i Neri si differenziano, presentando una distribuzione più omogenea dei valori (19) e un numero maggiore di soggetti con livelli elevati di Lp(a).

Le concentrazioni plasmatiche di Lp(a) sono altamente ereditabili e circa il 90% della variabilità dei livelli di Lp(a) è determinato da sequenze legate al gene dell'apo(a). Fino al 70% della variabilità interindividuale nei livelli di Lp(a) è spiegata dal numero di copie del sottotipo 2 del Kringle IV nel gene dell'apo(a) (20). Gli individui portatori di isoforme di apo(a) a basso peso molecolare hanno generalmente concentrazioni plasmatiche di Lp(a) più elevate rispetto ai soggetti con isoforme ad alto peso molecolare, ed è stata ampiamente riportata una correlazione inversa tra la dimensione dell'isoforma di apo(a) e i livelli di Lp(a) (21). Oltre al polimorfismo del

sottotipo 2 del KIV, sono stati riportati polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) che contribuiscono al controllo genetico dei livelli di Lp(a) (19). L'analisi genetica dei livelli di Lp(a) tra le popolazioni ha dimostrato che le diverse distribuzioni sono principalmente legate all'appartenenza genetica etnica, come dimostrato nel *Dallas Heart Study*, nel quale sono stati identificati almeno sei SNPs nel locus dell'apo(a) (rs3798220, rs10455872, rs9457951, rs1801693, rs41272110, G+1/in-KIV-8A) correlati con diversi livelli di Lp(a) e presenti con diversa frequenza in Bianchi, Neri e Ispanici (22, 23). Questi polimorfismi contribuiscono quindi al controllo genetico dei livelli di Lp(a) insieme al numero di copie del Kringle IV, la cui distribuzione è anche diversa nei Neri rispetto ad altre popolazioni (23, 24).

Tra le possibili determinanti genetiche dei livelli di Lp(a) ulteriori al locus dell'apo(a), sono stati presi in considerazione i polimorfismi dell'apolipoproteina E, ma i risultati non sono stati univoci e una chiara relazione è stata messa in discussione (25).

Le determinanti non genetiche hanno un impatto limitato sui livelli di Lp(a). È stato suggerito che le concentrazioni plasmatiche aumentino con l'età, ma i risultati non sono stati coerenti, mostrando solo un certo grado di associazione in pochi studi (26). Analogamente, risultati contrastanti hanno limitato l'osservazione di livelli più alti di Lp(a) nelle donne rispetto agli uomini, probabilmente a seguito dell'effetto prevalente di variabili confondenti (26). Le abitudini alimentari in grado di aumentare le concentrazioni di colesterolo-LDL, come un elevato rapporto tra acidi grassi saturi e polinsaturi nella dieta, influiscono in modo trascurabile sui livelli di Lp(a) (27) e non sono state descritte differenze significative tra la condizione di sazietà e quella di digiuno (28).

Condizioni pro-infiammatorie sono chiaramente in grado di aumentare i livelli di Lp(a), ed è stato individuato un elemento responsivo all'interleuchina 6 nel promotore del gene dell'apo(a) (29). Modificazioni nell'assetto ormonale, come la gravidanza o la menopausa, o l'insorgenza di alcune malattie come il diabete mellito e le malattie renali, sono in grado di aumentare i livelli di Lp(a) (26, 30), mentre un danno epatico riduce la produzione di Lp(a) e delle altre lipoproteine contenenti apoB100 (26). È noto che la funzionalità tiroidea influenzi i livelli lipidici, principalmente quelli di colesterolo-LDL, ma è stato descritto un effetto marginale sui valori di Lp(a) (31).

Ruolo fisiopatologico della Lp(a)

I livelli plasmatici di Lp(a) nell'uomo sono estremamente variabili, e concentrazioni trascurabili o assenti non sembrano costituire al giorno d'oggi un rischio per la salute umana. Diverse osservazioni indicano che la Lp(a) possa aver rappresentato un vantaggio evolutivo per il suo contribu-

to all'accelerazione della guarigione delle ferite e alla riparazione dei tessuti (32). Milioni di anni fa, con abitudini alimentari molto diverse dall'era moderna, i primati erano probabilmente caratterizzati da bassi livelli circolanti di LDL, e la Lp(a) poteva essere una fonte rilevante di colesterolo, importante per la rigenerazione cellulare. Inoltre, studi *in vitro* hanno indicato che la Lp(a) potrebbe esercitare un'attività pro-trombotica (33) e, attraverso la capacità dell'apo(a) di inibire l'attivazione del plasminogeno (34), potrebbe rallentare la lisi del coagulo, consentendo alle sue proprietà di fattore di crescita di favorire la riparazione dei tessuti. Queste caratteristiche, possibilmente vantaggiose durante l'evoluzione, sono le stesse che, allo stato attuale, rendono questa lipoproteina dannosa per la salute cardiovascolare.

La Lp(a) contribuisce al rischio cardiovascolare attraverso diversi meccanismi. Come una particella LDL, può penetrare nella parete vascolare e ossidarsi, stimolando così il reclutamento di cellule infiammatorie e la captazione da parte di monociti/macrofagi (35). La Lp(a) è inoltre la lipoproteina con il maggior contenuto di fosfolipidi ossidati (oxPL) (*Figura 1*) (36), che sono presenti sia nella fase lipidica che legati covalentemente alla porzione proteica della Lp(a) (37). Gli oxPL sono molecole proinfiammatorie che si ritiene contribuiscano in modo significativo alle proprietà pro-aterogene della Lp(a). In particolare, possono potenziare la secrezione di citochine infiammatorie e l'espressione di molecole di adesione nelle cellule endoteliali, promuovere la proliferazione delle cellule muscolari lisce e l'attivazione dei monociti/macrofagi, e indurre la mineralizzazione delle cellule valvolari (38).

Le proprietà pro-trombotiche e antifibrinolitiche della Lp(a) e dell'apo(a), ben dimostrate *in vitro* e in modelli animali, non

sembrano costituire nell'uomo un rischio per malattie trombotiche su base non-aterosclerotica, ma potrebbero contribuire alla vulnerabilità delle placche aterosclerotiche (39).

Lp(a) come fattore causale per ASCVD e stenosi valvolare aortica

Le concentrazioni plasmatiche della Lp(a) sono quasi esclusivamente determinate da sequenze legate al gene dell'apo(a) e pertanto gli studi genetici, e più specificamente la randomizzazione Mendeliana (MR), sembrano essere l'approccio ideale per valutare la causalità tra livelli di Lp(a) e malattia cardiovascolare su base aterosclerotica (ASCVD).

Il primo studio genetico, anche se non ancora denominato MR, che ha valutato l'associazione causale tra Lp(a) e rischio di ASCVD, è stato condotto su pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote (40). In questo studio caso-controllo, l'allele dell'apo(a) LpS2, associato a concentrazioni plasmatiche elevate di Lp(a), aveva una frequenza maggiore nei pazienti affetti da cardiopatia coronarica (CHD) e, al contrario, l'allele LpS4, associato a concentrazioni plasmatiche inferiori di Lp(a), era più frequente nei soggetti senza CHD (40). Conclusioni simili sono state riportate in ulteriori studi genetici multietnici, caso-controllo (41, 42). Ulteriori dati rilevanti a sostegno dell'associazione causale tra Lp(a) e rischio di ASCVD sono emersi da ampi studi genetici più recenti. In uno studio caso-controllo che includeva 3.100 pazienti affetti da CHD, genotipizzati per circa 49.000 varianti genetiche, il locus del gene dell'apo(a) ha mostrato la più forte associazione con il rischio di ASCVD. In particolare, due SNPs (rs10455872 intronico e rs3798220 missenso) sono stati identificati come predittori positivi del rischio di

ASCVD. I soggetti portatori di questi SNPs avevano livelli plasmatici più elevati di Lp(a) e isoforme dell'apo(a) di piccola dimensione (43). Nello studio Copenhagen, i genotipi dell'apo(a) associati a concentrazioni elevate di Lp(a) si associavano a una maggiore mortalità cardiovascolare e totale, nonché a eventi di CHD (44, 45). Al contrario, nello studio PROCARDIS su oltre 4.000 casi di malattia coronarica (CAD) e un numero simile di controlli, i soggetti portatori di varianti genetiche associate a concentrazioni più basse di Lp(a) avevano un rischio significativamente inferiore di CAD (46). La conferma della causalità dell'associazione tra Lp(a) e rischio di ASCVD è arrivata dai dati sui valori di Lp(a) predetti geneticamente all'interno dello studio *UK Biobank* (20) e altri studi di MR. Un'ampia metanalisi di *genome-wide association studies* (GWAS), su 185.000 casi di CAD e controlli, e con 9,4 milioni di varianti alleliche esaminate, ha ulteriormente supportato la relazione tra genotipo dell'apo(a) e ASCVD (47).

Nonostante l'associazione tra la concentrazione plasmatica di Lp(a) e il rischio di ictus non sia pienamente evidente negli studi osservazionali (48, 49), è stato riscontrato un rischio di ictus inferiore del 13% in uno studio di MR per livelli di Lp(a) inferiori geneticamente di 1 deviazione standard (SD) (50). Tuttavia, sono state riportate dissimilarità legate al sesso o alla razza in diversi studi, tra cui *Cardiovascular Health Study*, *ARIC study*, *MESA study*, *REGARDS study*, probabilmente a causa delle diverse caratteristiche dei pazienti, ma anche dell'eterogeneità degli ictus ischemici analizzati. A questo proposito, l'ampio consorzio *Multiancestry Genome-Wide Association Study of Stroke* (51) che ha esaminato i predittori dell'ictus ischemico e dei suoi sottotipi, ha concluso che un aumento geneticamente predetto di 1 SD trasformato in lo-

garitmo dei livelli di Lp(a) si associava a un rischio aumentato di ictus nelle arterie principali e a un rischio ridotto di ictus nelle arterie di piccolo calibro, confermando ulteriormente la rilevanza dei sottotipi di ictus ischemico e l'eterogeneità come principali elementi confondenti nella ricerca di predittori indipendenti.

Per quanto riguarda l'associazione tra Lp(a) e arteriopatia periferica (PAD), tre popolazioni indipendenti, ovvero gli studi CAVASIC, KORA F3, KORA F4, hanno riportato associazioni significative tra PAD e concentrazioni plasmatiche di Lp(a), fenotipi di apo(a) a basso peso molecolare e rs10455872 (52). Pertanto, utilizzando un approccio di MR, si potrebbe anche suggerire un legame causale tra Lp(a) e localizzazioni periferiche della malattia aterosclerotica.

La variante genetica rs10455872 nel gene dell'apo(a) è associata a livelli più elevati di Lp(a). Studi genetici hanno esplorato anche l'influenza di questa variante genetica sulla calcificazione e sulla stenosi valvolare aortica. Nel Consorzio *Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology* (CHARGE), rs10455872 è stato identificato come SNP di suscettibilità per la calcificazione valvolare aortica (53). È importante sottolineare che la stessa associazione è emersa negli studi *Copenhagen City Heart Study* e *Malmö Diet and Cancer Study* (54, 55). La stessa variante genetica dell'apo(a) è stata inoltre associata prospetticamente a un rischio aumentato di stenosi della valvola aortica nei 17.553 partecipanti dello studio (*EPIC*)-*Norfolk* (56).

Livelli di Lp(a) e rischio cardiovascolare

Il ruolo causale della Lp(a) nell'ASCVD è supportato oltre che da dati sperimentali e dagli studi di MR, anche da studi osser-

vazionali che hanno cercato di valutare l'associazione tra i livelli plasmatici di Lp(a) e l'aumento del rischio cardiovascolare. Fino agli anni '90 gli studi avevano fornito dati contrastanti, probabilmente a causa di limiti analitici e mancanza di standardizzazione di valori soglia (57, 58), ma studi successivi, più ampi e validati, hanno fornito dati più consistenti. Nel 2008, il *Copenhagen City Heart Study* ha mostrato un aumento progressivo del rischio di infarto miocardico (MI) all'aumentare delle concentrazioni di Lp(a), in assenza di un effetto soglia. È stato calcolato che per livelli di Lp(a) ≥ 120 mg/dL rispetto a concentrazioni < 5 mg/dL si osservava un aumento del rischio di MI di 3-4 volte (59). Nel 2009, l'ampia meta-analisi dell'*Emerging Risk Factors Collaboration* ha mostrato che per concentrazioni di Lp(a) 3,5 volte superiori alla norma si osservava un moderato aumento del rischio di CHD (+13%) e di ictus ischemico (+10%), senza particolari differenze tra i diversi gruppi etnici (60). Nelle coorti del *Copenhagen City Heart Study*, del *Copenhagen General Population Study* (CGPS) e del *Copenhagen Ischemic Heart Disease Study* è stato riscontrato che un aumento di 2 volte dei livelli di Lp(a) si associava a un aumento del 20% del rischio di MI (61). Recentemente, Langsted et al. (62) hanno riportato che, nella coorte del CGPS, concentrazioni di Lp(a) superiori a 50 mg/dL si associavano ad un aumento del rischio di ictus del 20-27%, mentre nella coorte del *Copenhagen City Heart Study* si osservava una simile tendenza, ma l'associazione non risultava significativa. In uno studio molto ampio (oltre 100.000 individui) basato su 4 SNPs del gene dell'apo(a) fortemente associati a basse concentrazioni plasmatiche di Lp(a), Emdin et al. hanno riportato che una riduzione geneticamente determinata di 28 mg/dL di Lp(a) era associata a una diminuzione del 29% del rischio di CHD, ma anche

a un ridotto rischio di arteriopatia periferica, stenosi valvolare aortica, insufficienza cardiaca e ictus (50). I dati sulla stenosi valvolare aortica sono particolarmente rilevanti, dal momento che si tratta di una malattia aterosclerotica cronica che progredisce indipendentemente dal trattamento farmacologico. Risultati da studi epidemiologici osservazionali o genetici, compreso lo studio *EPIC-Norfolk*, hanno mostrato un aumento del rischio di questa condizione sia per alte concentrazioni di Lp(a) che per la presenza di specifiche varianti genetiche (54, 56, 63, 64).

Altri studi hanno indagato una possibile associazione causale tra livelli elevati di Lp(a) e aterosclerosi periferica o rischio di tromboembolismo venoso (VTE). Kamstrup et al. hanno riportato che un raddoppio geneticamente determinato dei livelli di Lp(a) era associato a un aumento del 12-16% del rischio di aterosclerosi coronarica, carotidea e femorale, mentre Helgadottir et al. hanno riportato un aumento del rischio di PAD e aneurisma dell'aorta addominale nei portatori di varianti del gene dell'apo(a) associate a livelli elevati di Lp(a) (65, 66). Al contrario, nonostante il noto effetto protrombotico della Lp(a), gli studi epidemiologici non sono stati in grado di fornire prove di un'associazione causale tra Lp(a) e rischio di VTE (65-67). Quest'ultima conclusione è stata anche recentemente supportata dal documento di consenso dell'EAS (68).

In uno studio prospettico su 79 pazienti con cardiopatia coronarica e almeno una stenosi coronarica $\geq 50\%$, Terres et al. hanno riscontrato che la Lp(a) era un predittore di rapida progressione angiografica della malattia coronarica (69). Inoltre, Tamura et al. hanno dimostrato che le concentrazioni sieriche della Lp(a) erano strettamente correlate alla progressione della malattia coronarica in un *follow-up* di due anni

(70). In uno studio angiografico di coorte, i pazienti con livelli più elevati di Lp(a) (≥ 30 mg/dL) hanno mostrato una maggiore prevalenza di placche ricche di lipidi nel sito *culprit* di stenosi, identificando così un sottogruppo di pazienti con caratteristiche di aterosclerosi coronarica ad alto rischio (71). Inoltre, la restenosi dopo angioplastica coronarica transluminale percutanea è risultata associata ai valori di Lp(a) e poteva essere prevenuta riducendo i livelli di Lp(a) tramite aferesi lipoproteica (72, 73).

Le analisi di diversi studi clinici tra cui AIM-HIGH, LIPID, ACCELERATE, FOURIER, ODYSSEY hanno suggerito che elevati livelli di Lp(a) possono rappresentare un marcatore di rischio cardiovascolare residuo in quei pazienti con diagnosi di malattia cardiovascolare che ricevono un adeguato trattamento ipocolesterolemizzante (74-79).

L'inserimento dei livelli di Lp(a) nell'analisi di regressione come variabile continua, migliorava solo leggermente la predizione del rischio di ASCVD rispetto all'utilizzo dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolare in popolazioni non selezionate. Questa conclusione è emersa nel *Women Health Study* (80) ed è stata confermata in ulteriori studi e dati meta-analitici; tuttavia, se si tiene conto dei genotipi dell'apo(a) o di specifici livelli soglia, la predizione del rischio legato alla Lp(a) migliora in modo significativo (80-83). Ad esempio, nel *Copenhagen City Heart Study*, considerando il quintile superiore di Lp(a) (≥ 47 mg/dL) è stata possibile una riclassificazione corretta del 100% dei pazienti che avevano avuto un evento coronarico acuto maggiore nel corso di 10 anni (81).

Infine, tra i fattori di rischio di malattia cardiovascolare, i dati sulla relazione tra Lp(a) e complicanze diabetiche sono discordanti, sebbene gran parte delle evidenze suggerisca che livelli elevati o molto

elevati di Lp(a) siano associati a un maggior rischio di microangiopatie e in particolare, di complicanze macroangiopatiche (84-88), indipendentemente da altri fattori di rischio cardiovascolare. D'altra parte, interessanti e piuttosto intriganti sono i dati epidemiologici che sono concordi nel mostrare un'associazione inversa, non lineare tra i livelli di Lp(a) e il rischio di diabete, in particolare diabete di tipo 2, con un rischio significativamente più elevato per livelli di Lp(a) molto bassi (cioè, <1-7 mg/dL) (84, 89-91). La presenza di un'associazione non implica un nesso causale e gli studi di MR, presi nel loro insieme, non sembrano indicare una relazione causa-effetto (84). In assenza di una chiara evidenza a sostegno dell'associazione tra bassi livelli di Lp(a) e aumentato rischio di diabete di tipo 2, questa osservazione potrebbe essere spiegata dall'interazione della Lp(a) con altri fattori di rischio per il diabete e/o da possibili effetti che l'insulina o l'insulino-resistenza potrebbero avere sulle concentrazioni di Lp(a) (92-94).

La Lp(a) nell'ipercolesterolemia familiare

L'ipercolesterolemia familiare (FH) è una malattia autosomica codominante associata a elevati livelli di colesterolo LDL e a un esordio precoce di ASCVD. FH ed elevati livelli di Lp(a) sono entrambi disturbi ereditari associati a un rischio aumentato di ASCVD, ma hanno basi genetiche distinte, ed è stato dimostrato che elevati livelli di Lp(a) sono un importante predittore di ASCVD in pazienti FH (95).

In una coorte norvegese di pazienti con FH determinata geneticamente, indipendentemente dai livelli di colesterolo LDL e altri fattori di rischio, si è osservato che livelli estremamente elevati di Lp(a) (≥ 90 mg/dL, approssimativamente ≥ 200 nmol/L)

rappresentavano un fattore di rischio aggiuntivo, capace di raddoppiare la prevalenza di CHD rispetto a valori di Lp(a) <90 mg/dL (96). Inoltre, l'Equazione di Rischio SAFEHEART (*Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study*), che include la misurazione dei livelli di Lp(a), ha dimostrato di essere in grado di prevedere gli eventi di ASCVD nei pazienti FH con una precisione significativamente maggiore rispetto ad altre equazioni convenzionali di rischio per malattie cardiovascolari (97) e ha identificato pazienti FH con una aspettativa di vita normale in giovani donne con mutazione difettiva del recettore LDL, elevati livelli di colesterolo HDL, assenza di ipertensione e bassi livelli di Lp(a) (98).

Inoltre, livelli elevati di Lp(a) sono anche associati alla stenosi valvolare aortica calcifica (99, 100) e tale condizione può aggravare la malattia valvolare osservata nei pazienti FH.

Nonostante queste chiare evidenze, vi è una diffusa mancanza di consapevolezza dell'azione congiunta di FH e Lp(a) nell'accelerare l'ASCVD e la maggior parte dei casi di elevati livelli di Lp(a) rimane quindi non diagnosticata. Lo screening a cascata, ovvero lo screening dei parenti stretti di un caso indice, è un approccio economicamente vantaggioso per identificare nuovi casi di FH ed elevata Lp(a) (101), specialmente quando il probando presenta entrambe le alterazioni (102).

La misurazione dei livelli plasmatici di Lp(a): un punto critico

La quantificazione dei livelli plasmatici della Lp(a) passa necessariamente attraverso la misurazione dell'apo(a), e il polimorfismo di dimensione di questa glicoproteina ha reso da sempre molto complesso l'ottenimento di una misurazione accurata. La Lp(a) viene generalmente quantifi-

cata mediante saggi immunoturbidimetrici e nefelometrici, che utilizzano anticorpi policlonali in grado di riconoscere diversi epitopi dell'apo(a). Questi includono sequenze ripetute in numero variabile e pertanto i livelli di Lp(a) possono essere potenzialmente sottostimati o sovrastimati a seconda della presenza, rispettivamente, di isoforme di piccole o di grandi dimensioni. Inoltre, alcuni dei saggi disponibili forniscono la concentrazione di Lp(a) in mg/dL, indicando quindi la massa delle particelle di Lp(a) che presenta però diverse dimensioni, mentre altri saggi esprimono il risultato in nmol/L, facendo riferimento al numero effettivo di particelle. Quest'ultima unità di misura è considerata il *gold-standard*, ma viene anche accettato l'uso di un fattore di conversione di 2-2,5 per trasformare approssimativamente i mg/dL in nmol/L, almeno per l'uso clinico (103). Considerando tutte queste problematiche, un confronto tra diversi test è complesso. A conferma di ciò, un'analisi recente di saggi con calibratori a cinque punti ha testimoniato significative variazioni inter-laboratorio e inter-saggio, solo parzialmente spiegabili con il polimorfismo di dimensione dell'apo(a) (104).

Nonostante queste limitazioni, gli studi epidemiologici hanno confermato una correlazione positiva lineare tra i livelli plasmatici di Lp(a) e il rischio di ASCVD utilizzando queste stesse tecniche di misurazione, che sono quindi da considerarsi nel complesso affidabili, almeno per una valutazione iniziale del rischio nella pratica clinica. Tuttavia, raggiungere un consenso sulla misurazione della Lp(a) rappresenterebbe un obiettivo importante e di interesse immediato, sia per gli epidemiologi che per i medici, al fine di ottimizzare la stratificazione del rischio cardiovascolare. A questo riguardo, alcuni progressi metodologici sono in corso. Per superare le critici-

tà sopra menzionate per l'uso di anticorpi policlonali, la strategia ideale sarebbe quella di utilizzare un anticorpo in grado di riconoscere un solo epitopo non ripetuto nella sequenza dell'apo(a), in grado di riconoscere ogni particella di Lp(a) una sola volta e riportare i livelli in nmol/L. Dopo diversi anni e tentativi, è stato sviluppato un saggio immunologico da Marcovina et al. (105), che utilizza un anticorpo monoclonale diretto contro un singolo sito antigenico presente nel sottotipo 9 del kringle IV. Infine, è in corso una standardizzazione delle tecniche di spettrometria di massa per la misurazione dell'apo(a) e altre apolipoproteine (106). Questa strategia sarà estremamente preziosa per la validazione dei saggi immunologici già disponibili e in fase di sviluppo.

Strategie farmacologiche per la riduzione dei livelli di Lp(a)

Studi epidemiologici e genetici supportano dunque il ruolo della Lp(a) come fattore patogenetico dell'ASCVD, e pertanto la Lp(a) deve essere considerata un importante bersaglio terapeutico. Ad oggi non ci sono farmaci approvati in grado di ridurre selettivamente i livelli di Lp(a).

Una riduzione efficace delle concentrazioni plasmatiche di Lp(a) può essere ottenuta mediante aferesi lipoproteica (LA) (107). I sistemi di LA più frequentemente utilizzati esercitano un'azione specifica sull'apoB, costituente di tutte le lipoproteine aterogene e consentono una rimozione fino all'80% sia delle LDL che della Lp(a). C'è un generale accordo sull'efficacia della terapia aferetica nel ridurre gli eventi cardiovascolari. In uno studio multicentrico prospettico di 5 anni, condotto su 170 pazienti con elevati livelli di Lp(a) e malattia cardiovascolare progressiva, si è osservata una significativa diminuzione del tasso an-

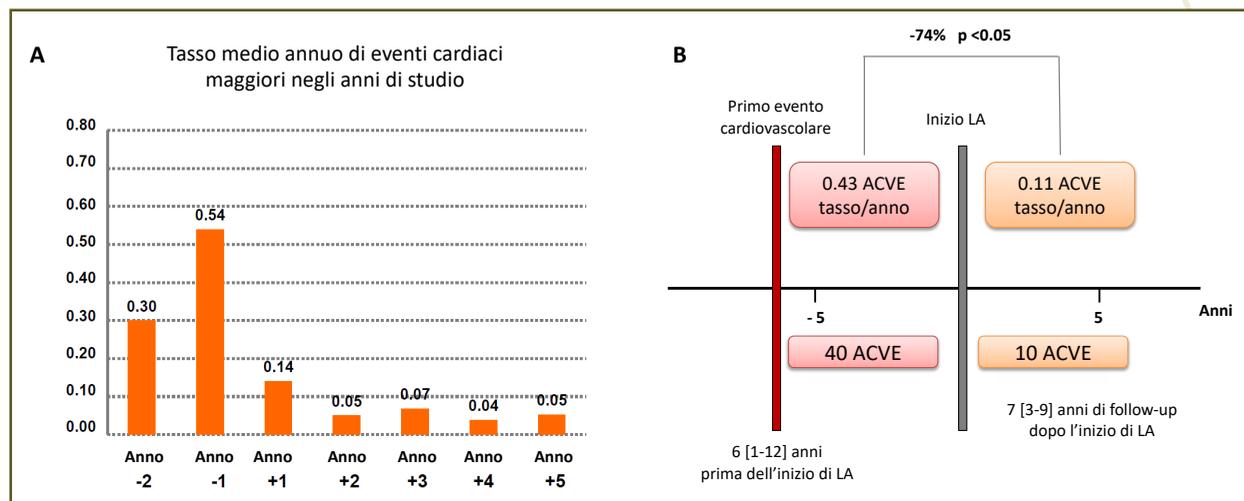


Figura 3 - Effetto dell'afèresi lipoproteica (LA) sugli eventi cardiovascolari. A) Andamento clinico dei pazienti con elevati livelli di Lp(a) e malattia cardiovascolare progressiva (Studio Pro(a)LiFe, (108)); B) incidenza annua di eventi avversi cardiovascolari (ACVE) prima del trattamento con LA rispetto a durante il trattamento con LA (studio pilota GILA, (109)).

nuale medio di eventi cardiovascolari dopo trattamento regolare con LA (108) (Figura 3A). I dati italiani dello studio pilota G.I.L.A. (109) hanno confermato l'efficacia a lungo termine e l'impatto positivo della LA sulla morbilità in pazienti con elevati livelli di Lp(a) e cardiopatia ischemica cronica, sottoposti a terapia ipolipemizzante alla massima dose tollerata (Figura 3B).

Tra i farmaci ipolipemizzanti, l'acido nicotinic ha dimostrato di ridurre i livelli di Lp(a) del 20-40% (110), ma, a seguito degli effetti collaterali associati alla sua somministrazione (111), non ha indicazione per il trattamento di elevati livelli di Lp(a). Il trattamento con ezetimibe è associato a modeste riduzioni della Lp(a) (circa il 7%) (112). L'acido bempedoico, un nuovo farmaco che inibisce la biosintesi del colesterolo, non sembra influire significativamente sui livelli di Lp(a) (113). Alcuni studi hanno suggerito che le statine possano aumentare le concentrazioni plasmatiche di Lp(a) (114), probabilmente perché l'aumentata espressione del recettore LDL conseguente alla ridotta biosintesi del colesterolo, fa-

vorendo il catabolismo delle lipoproteine con alta affinità recettoriale, potrebbe aumentare i livelli circolanti delle particelle di Lp(a) che hanno affinità inferiore (115). Tuttavia, una recente meta-analisi su un numero molto elevato di pazienti ha evidenziato la mancanza di variazioni significative da parte delle statine sulle concentrazioni plasmatiche di Lp(a) (116). Gli inibitori di PCSK9, invece, riducono significativamente i livelli di Lp(a): sia gli anticorpi monoclonali (alirocumab ed evolocumab), sia inclisiran, una molecola di RNA interferente breve (siRNA), hanno dimostrato di ridurre la Lp(a) del 15-30%, principalmente aumentandone il catabolismo (117-119). La lomitapide, inibitore della proteina di trasporto microsomiale dei trigliceridi (MTP), approvata per la terapia di FH omozigoti, riduce i livelli di Lp(a) di circa il 17% (120) (Tabella 1).

Attualmente sono in sviluppo due strategie di intervento per una modulazione selettiva dei livelli di Lp(a): gli oligonucleotidi antisense (ASO) e i siRNA. Gli ASO sono oligonucleotidi a singolo filamento

Tabella I - Effetto dei principali trattamenti ipolipemizzanti sui livelli di Lp(a).

Trattamento ipolipemizzante	Effetto sui livelli di Lp(a)	Evidenze
Aferesi Lipoproteica	70% riduzione in acuto 35% riduzione inter-aferetica	Studi Longitudinali Prospettici (107)
Acido Nicotinico	Riduzione del 20-40%	Studi randomizzati controllati (110)
Ezetimibe	Riduzione del 7%	Rassegne sistematiche e meta-analisi di studi clinici randomizzati controllati (112)
Statine	Nessuna variazione	Ampia meta-analisi (116)
Acido Bempedoico	Nessuna variazione	Meta-analisi di studi randomizzati controllati (113)
Inibitori di PCSK9	Riduzione del 15-30%	Meta-analisi di studi randomizzati controllati e studio di fase III in doppio cieco (117, 118)
Lomitapide	Riduzione del 17%	Studi randomizzati controllati di fase 2 e fase 3 (120)

che si legano a sequenze complementari di mRNA causandone la degradazione da parte della RNasi H, mentre i siRNA sono molecole di RNA non codificanti, a doppio filamento, che promuovono la degradazio-

ne di un mRNA bersaglio mediante legame al complesso RISC (*RNA-induced silencing complex*) (Figura 4).

IONIS-APO(a)-LRX (noto come pelacarsen) è un ASO coniugato all'N-acetil-galatto-

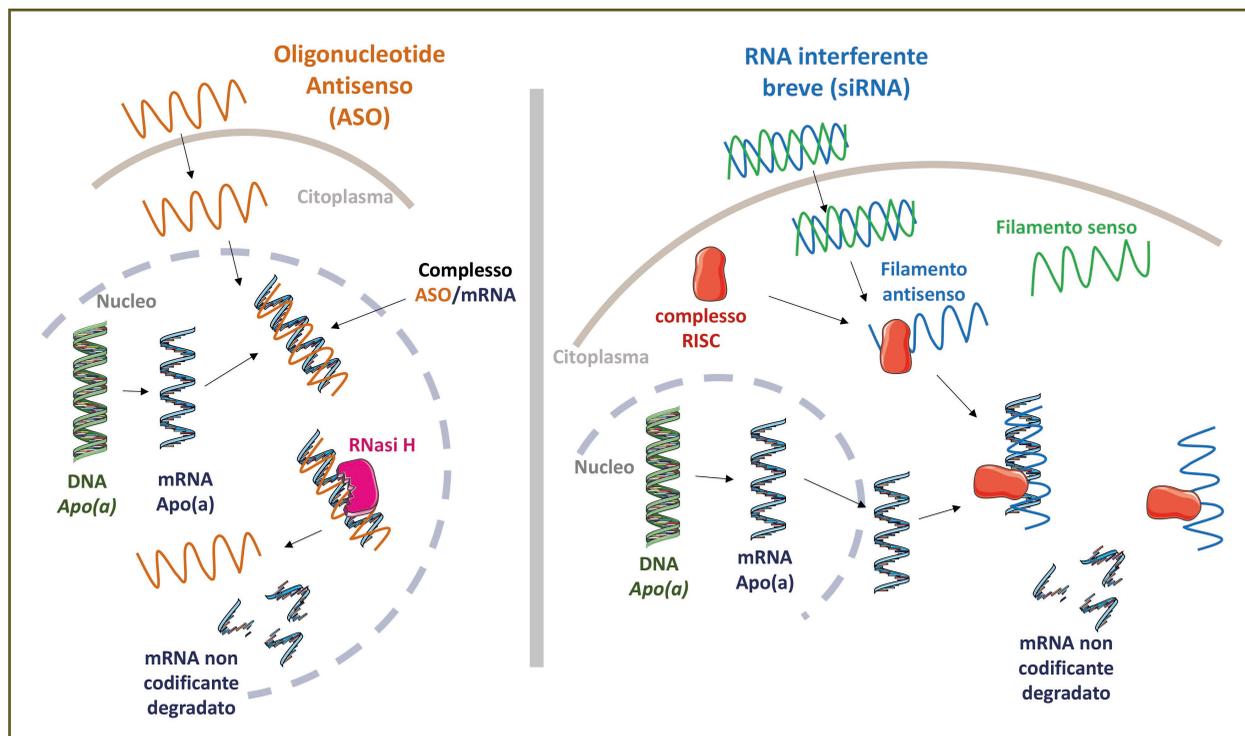


Figura 4 - Meccanismo d'azione delle due strategie terapeutiche in fase di sviluppo (ASO e siRNA) per la riduzione selettiva dei livelli plasmatici di Lp(a).

sammina che agisce sull'mRNA dell'apo(a) epatica. In soggetti sani con Lp(a) ≥ 75 nmol/L (~30 mg/dL), pelacarsen ha portato a una riduzione dose-dipendente dei livelli di Lp(a), con riduzioni medie che variano dal 66% con un regime multidose di 10 mg, al 92% con un regime multidose di 40 mg (121). In uno studio randomizzato di fase 2 su individui con livelli basali elevati di Lp(a) e ASCVD, pelacarsen ha ridotto i livelli di Lp(a) fino all'80% (122). Attualmente è in corso lo studio HORIZON, di fase 3, randomizzato controllato, con endpoint ASCVD, per verificare se la riduzione dei livelli di Lp(a) mediante l'ASO ridurrà il rischio di malattia cardiovascolare.

Olpasiran (Amgen) è un siRNA in grado di agire selettivamente sull'mRNA dell'apo(a). Come il pelacarsen, è coniugato con N-acetilgalattosammina per favorire la sua captazione da parte degli epatociti. In uno studio di fase I (123), olpasiran è stato somministrato in singola dose per via sottocutanea alla dose di 3, 9, 30, 75 o 225 mg a soggetti con livelli di Lp(a) compresi tra 70 e 199 nmol/L e a un sottogruppo di soggetti con Lp(a) ≥ 200 nmol/L. Il trattamento è stato ben tollerato a tutti i dosaggi somministrati. Si è osservata una riduzione della Lp(a) dose-dipendente, con una riduzione percentuale massima compresa tra -71% e -97%, raggiunta tra 43 e 71 giorni dopo il trattamento. I livelli di Lp(a) sono risaliti poi gradualmente, rimanendo ben al di sotto del valore basale fino a 225 giorni dal trattamento. È in corso lo studio di fase 2, *Olpasiran trials of Cardiovascular Events And lipoprotein(a) reduction-DOSE finding study* (OCEAN(a)-DOSE) (124), in cui soggetti con ASCVD e Lp(a) >150 nmol/L saranno trattati per via sottocutanea con 10, 75, 225 mg di olpasiran o placebo, per quattro volte ogni 12 settimane. L'endpoint primario dello studio sarà la variazione percentuale dei

livelli di Lp(a) rispetto al valore basale alla 36^a settimana.

Un altro siRNA avente come bersaglio il trascritto del gene dell'apo(a), SLN360 (Silence Therapeutics), è attualmente in fase di sviluppo. I risultati dello studio di fase I hanno mostrato che SLN360 è ben tollerato e ha ridotto i livelli di Lp(a) fino al 98% (125).

La gestione clinica della Lp(a)

Alcuni anni fa era stato proposto che valori di Lp(a) superiori a 50 mg/dL - che rappresentano l'80° percentile della popolazione caucasica - fossero da considerare come il valore soglia oltre il quale si osservava un aumento del rischio di ASCVD (126, 127). Tuttavia, come discusso in precedenza, studi osservazionali hanno mostrato un aumento lineare del rischio di ASCVD all'aumentare delle concentrazioni di Lp(a), in assenza di un effetto soglia (68). Di grande rilevanza clinica è l'ulteriore osservazione che i livelli di Lp(a) determinano un aumento del rischio totale di ASCVD di entità indipendente dal rischio assoluto di base. Ad esempio, concentrazioni di Lp(a) di 100 mg/dl causano approssimativamente un aumento di due volte del rischio di ASCVD; ciò significa che per un soggetto con un rischio di ASCVD di base del 20%, la presenza di livelli di Lp(a) di circa 100 mg/dL sarà molto rilevante, poiché il rischio stimato raggiungerà il 40%, mentre per un soggetto con un rischio di base del 5%, la stessa concentrazione di Lp(a) incrementerà moderatamente il rischio, portandolo al 10% (68). Per questo motivo, si raccomanda una gestione particolarmente intensiva dei fattori di rischio per quei soggetti ad alto rischio cardiovascolare con livelli elevati di Lp(a).

In base a queste considerazioni, il consensus 2022 dell'EAS raccomanda un approccio pragmatico da applicare nella pra-

tica clinica (68): livelli di Lp(a) inferiori a 30 mg/dL (75 nmol/L) non dovrebbero essere considerati preoccupanti dal punto di vista clinico, mentre le concentrazioni di Lp(a) superiori a 50 mg/dL (125 nmol/L) vanno considerate come un fattore di rischio. L'intervallo intermedio di concentrazione (30-50 mg/dL, 75-125 nmol/L) dovrebbe essere considerato in relazione alla concomitante presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare.

I livelli di Lp(a) rimangono piuttosto costanti per tutta la vita dell'individuo, con possibili transitori incrementi legati a condizioni di infiammazione sistemica. Le linee guida del 2021 della Canadian Cardiovascular Society (128), così come il consensus 2022 dell'EAS (68), raccomandano la misurazione della Lp(a) una volta nella vita di ciascun paziente - possibilmente con dosaggio espresso in nmol/L - come parte dello screening lipidico iniziale per valutare il rischio cardiovascolare globale.

La misurazione della Lp(a) è particolarmente raccomandata per i pazienti ad alto rischio cardiovascolare. Nei pazienti FH, elevati livelli di Lp(a) conferiscono un rischio aumentato di ASCVD. Considerato che circa il 30% degli individui con FH (102) potrebbe avere livelli elevati di Lp(a), è raccomandata la misurazione della Lp(a) nei familiari dei soggetti con Lp(a) elevata e nei parenti di primo grado dei soggetti FH (129, 130).

I livelli di Lp(a) riscontrati in età adulta vengono raggiunti entro i 2 anni di età (131) e da allora in poi possono servire come biomarcatore affidabile per valutare il rischio di malattia cardiovascolare. Questo è particolarmente importante nei bambini con FH e storia familiare di ASCVD a insorgenza precoce, che hanno una probabilità maggiore di avere livelli di Lp(a) ≥ 50 mg/dL rispetto ai bambini con FH e storia familiare di ASCVD ad insorgenza tardiva (132).

Oggi è ancora molto difficile gestire elevati livelli di Lp(a), dal momento che non si dispone di terapie farmacologiche efficaci. Solo gli inibitori di PCSK9 sono in grado di determinarne una moderata riduzione, mentre le statine non esercitano a riguardo alcun beneficio. Inoltre, nei pazienti FH eterozigoti, gli inibitori di PCSK9 spesso non sono sufficientemente efficaci nel raggiungere l'obiettivo di riduzione del colesterolo LDL e la modulazione dei livelli di Lp(a) è quasi sempre inferiore alle aspettative (133). Nella pratica clinica, questi pazienti sono tutt'altro che rari e l'aferesi lipoproteica rappresenta l'unica opzione per ridurre efficacemente sia il colesterolo LDL che i livelli plasmatici di Lp(a) (109, 134). In attesa di poter disporre dei nuovi farmaci specifici per abbassare i livelli di Lp(a), il consensus 2022 dell'EAS raccomanda una gestione intensiva degli altri fattori di rischio per le persone con livelli elevati di Lp(a). È di vitale importanza educare i giovani e i loro genitori sul rischio associato a elevati livelli di Lp(a) e sulla necessità di evitare l'acquisizione di altri fattori di rischio legati allo stile di vita, come il fumo, l'eccesso di peso e l'inattività fisica, per preservare il più possibile la salute cardiovascolare in età adulta (135).

Dichiarazione sul contributo degli autori

Andrea Baragetti, Carlo M. Barbagallo, Claudio Borghi, Furio Colivicchi, Aldo P. Maggioni, Davide Noto, Matteo Pirro, Angela A. Rivellese, Tiziana Sampietro and Francesco Sbrana hanno contribuito in egual misura al manoscritto, che è pubblicato nella versione inglese su *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* (138).

Finanziamenti

Questa ricerca non ha ricevuto alcun finanziamento specifico da parte di agen-

zie di finanziamento del settore pubblico, commerciale o settori no-profit.

Dichiarazione su conflitti di interesse

APM ha ricevuto compensi personali da AstraZeneca, Bayer, Novartis per la partecipazione a commissioni di studio, al di fuori del presente lavoro. M Arca ha ricevuto finanziamenti per borse di studio e compensi per conferenze da Alfasigma, Amarin, Amgen, Amryt, IONIS/Akcea Therapeutics, Daiichi Sankyo, Novartis, Pfizer, Regeneron e Sanofi, SOBI. ALC negli ultimi tre anni ha ricevuto onorari, compensi per conferenze o assegni di ricerca da Aegerion, Akcea Therapeutics, Amarin, Amgen, Amryt Pharma, A-

straZeneca, Daiichi Sankyo, Esperion, Ionis Pharmaceutical, Medscape Education, Menarini, Merck, Mylan, Novartis, PeerVoice, Pfizer, Recordati, Regeneron, Sanofi, Il Corpus, Viatrix. GC, MGZ, AB, CMB, CB, FC, DN, MP, AAR, TS, FS, M Aversa non dichiarano conflitti di interesse.

Ringraziamenti

Ringraziamo sentitamente la Dott.ssa Marta Gazzotti e la Dott.ssa Federica Galimberti per il loro prezioso contributo nella revisione finale del manoscritto. L'attività di ALC è supportata dal finanziamento Ricerca corrente concesso dal Ministero della Salute a MultiMedica IRCCS.

RIASSUNTO

Alla luce delle evidenze sempre più consolidate sul ruolo causale della lipoproteina(a) o Lp(a) nelle malattie cardiovascolari, la Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA) ha elaborato un documento di consenso sulla genetica e sull'epidemiologia della Lp(a), insieme a raccomandazioni per la sua misurazione e approcci terapeutici attuali ed emergenti per ridurne i livelli plasmatici. Nel documento sono anche illustrati dati sulla popolazione italiana.

La Lp(a) è costituita da una molecola di apo(a) e da una lipoproteina molto simile a una lipoproteina a bassa densità o LDL. L'analogia della Lp(a) a una LDL, insieme alla sua capacità di trasportare fosfolipidi ossidati, sono considerate le due principali caratteristiche che rendono la Lp(a) dannosa per la salute cardiovascolare. Le concentrazioni plasmatiche di Lp(a), che variano di circa 1.000 volte negli esseri umani, sono determinate geneticamente e pertanto sono abbastanza stabili in ogni individuo. Studi di randomizzazione Mendeliana hanno suggerito un ruolo causale della Lp(a) nelle malattie cardiovascolari su base aterosclerotica (ASCVD) e nella stenosi valvolare aortica, e studi osservazionali indicano una correlazione diretta e lineare tra malattia cardiovascolare e livelli plasmatici di Lp(a). La misurazione della Lp(a) è fortemente raccomandata almeno una volta nella vita di un paziente, in particolare nei soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare, ma anche come parte dello screening lipidico iniziale per la valutazione del rischio cardiovascolare. Il polimorfismo di dimensione dell'apo(a) costituisce una problematica rilevante nella misurazione dei livelli plasmatici di Lp(a), ma nuove strategie stanno superando queste difficoltà. Attualmente è possibile ridurre i livelli di Lp(a) solo attraverso l'afesi lipoproteica e, moderatamente, mediante il trattamento con gli inibitori di PCSK9. In attesa dell'approvazione di farmaci selettivi per ridurre i livelli di Lp(a), una gestione intensiva degli altri fattori di rischio per gli individui con livelli elevati di Lp(a) è fortemente raccomandata.

Parole chiave: *Lipoproteina(a), fosfolipidi ossidati, randomizzazione Mendeliana, ipercolesterolemia familiare, malattia cardiovascolare su base aterosclerotica (ASCVD), stenosi valvolare aortica, oligonucleotidi antisense (ASO), RNA interferenti brevi (siRNA).*

Bibliografia

1. Kraft HG, Menzel HJ, Hoppichler F, Vogel W, Utermann G. Changes of genetic apolipoprotein phenotypes caused by liver transplantation. *Implications for apolipoprotein synthesis.* J Clin Invest. 1989; 83: 137-42.
2. Lawn RM, Boonmark NW, Schwartz K, Lindahl GE, Wade DP, Byrne CD, et al. The recurring evolution of lipoprotein(a). Insights from cloning

- of hedgehog apolipoprotein(a). *J Biol Chem.* 1995; 270: 24004-9.
3. Frank SL, Klisak I, Sparkes RS, Mohandas T, Tomlinson JE, McLean JW, et al. The apolipoprotein(a) gene resides on human chromosome 6q26-27, in close proximity to the homologous gene for plasminogen. *Hum Genet.* 1988; 79: 352-6.
 4. Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, Lackner C, Chiesa G, Hobbs HH. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. *J Clin Invest.* 1992; 90: 52-60.
 5. Trieu VN, McConathy WJ. A two-step model for lipoprotein(a) formation. *J Biol Chem.* 1995; 270: 15471-4.
 6. Krempler F, Kostner G, Bolzano K, Sandhofer F. Lipoprotein (a) is not a metabolic product of other lipoproteins containing apolipoprotein B. *Biochim Biophys Acta.* 1979; 575: 63-70.
 7. Chiesa G, Hobbs HH, Koschinsky ML, Lawn RM, Maika SD, Hammer RE. Reconstitution of lipoprotein(a) by infusion of human low density lipoprotein into transgenic mice expressing human apolipoprotein(a). *J Biol Chem.* 1992; 267: 24369-74.
 8. Wilkinson J, Munro LH, Higgins JA. Apolipoprotein(a) is not associated with apolipoprotein B in human liver. *J Lipid Res.* 1994; 35: 1896-901.
 9. Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Ramakrishnan R. The metabolism of lipoprotein (a): an ever-evolving story. *J Lipid Res.* 2017; 58: 1756-64.
 10. Frischmann ME, Ikewaki K, Trenkwalder E, Lamina C, Dieplinger B, Soufi M, et al. In vivo stable-isotope kinetic study suggests intracellular assembly of lipoprotein(a). *Atherosclerosis.* 2012; 225: 322-7.
 11. Demant T, Seeberg K, Bedynek A, Seidel D. The metabolism of lipoprotein(a) and other apolipoprotein B-containing lipoproteins: a kinetic study in humans. *Atherosclerosis.* 2001; 157: 325-39.
 12. Cain WJ, Millar JS, Himebauch AS, Tietge UJ, Maugeais C, Usher D, 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.
 13. Hoover-Plow J, Huang M. Lipoprotein(a) metabolism: potential sites for therapeutic targets. *Metabolism.* 2013; 62: 479-91.
 14. Mack S, Coassin S, Ruedi R, Yousri NA, Seppala I, Gieger C, et al. A genome-wide association meta-analysis on lipoprotein (a) concentrations adjusted for apolipoprotein (a) isoforms. *J Lipid Res.* 2017; 58: 1834-44.
 15. Chemello K, Chan DC, Lambert G, Watts GF. Recent advances in demystifying the metabolism of lipoprotein(a). *Atherosclerosis.* 2022; 349: 82-91.
 16. Willeit J, Kiechl S, Santer P, Oberhollenzer F, Egger G, Jarosch E, et al. Lipoprotein(a) and asymptomatic carotid artery disease. Evidence of a prominent role in the evolution of advanced carotid plaques: the Bruneck Study. *Stroke.* 1995; 26: 1582-7.
 17. Fogacci F, Cicero AF, D'Addato S, D'Agostini L, Rosticci M, Giovannini M, et al. Serum lipoprotein(a) level as long-term predictor of cardiovascular mortality in a large sample of subjects in primary cardiovascular prevention: data from the Brisighella Heart Study. *Eur J Intern Med.* 2017; 37: 49-55.
 18. Noto D, Barbagallo CM, Cavera G, Caldarella R, Marino G, Pace A, et al. Lipoprotein(A) levels and apoprotein(a) phenotypes in a Sicilian population. *Ann Ital Med Int.* 1998; 13: 205-8.
 19. Mehta A, Jain V, Saeed A, Saseen JJ, Gulati M, Ballantyne CM, et al. Lipoprotein(a) and ethnicities. *Atherosclerosis.* 2022; 349: 42-52.
 20. Mukamel RE, Handsaker RE, Sherman MA, Barton AR, Zheng Y, McCarroll SA, et al. Protein-coding repeat polymorphisms strongly shape diverse human phenotypes. *Science.* 2021; 373: 1499-505.
 21. Noto D, Pace A, Cefalu AB, Barbagallo CM, Rizzo M, Marino G, 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.
 22. Deo RC, Wilson JG, Xing C, Lawson K, Kao WH, Reich D, et al. Single-nucleotide polymorphisms in LPA explain most of the ancestry-specific variation in Lp(a) levels in African Americans. *PLoS One.* 2011; 6: e14581.
 23. Lee SR, Prasad A, Choi YS, Xing C, Clopton P, Witztum JL, et al. LPA Gene, Ethnicity, and Cardiovascular Events. *Circulation.* 2017; 135: 251-63.
 24. Gaw A, Boerwinkle E, Cohen JC, Hobbs HH. Comparative analysis of the apo(a) gene, apo(a) glycoprotein, and plasma concentrations of Lp(a) in three ethnic groups. Evidence for no common "null" allele at the apo(a) locus. *J Clin Invest.* 1994; 93: 2526-34.
 25. Ritter MM, Gewitsch J, Richter WO, Geiss HC, Wildner MW, Schwandt P. Apolipoprotein E polymorphism has no independent effect on plasma levels of lipoprotein(a). *Atherosclerosis.* 1997; 131: 243-8.
 26. Enkhmaa B, Anuurad E, Berglund L. Lipoprotein (a): impact by ethnicity and environmental and medical conditions. *J Lipid Res.* 2016; 57: 1111-25.

27. Enkhmaa B, Petersen KS, Kris-Etherton PM, Berglund L. Diet and Lp(a): Does Dietary Change Modify Residual Cardiovascular Risk Conferred by Lp(a)? *Nutrients*. 2020; 12.
28. Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting versus fasting lipid profile for cardiovascular risk prediction. *Pathology*. 2019; 51: 131-41.
29. Muller N, Schulte DM, Turk K, Freitag-Wolf S, Hampe J, Zeuner R, et al. IL-6 blockade by monoclonal antibodies inhibits apolipoprotein (a) expression and lipoprotein (a) synthesis in humans. *J Lipid Res*. 2015; 56: 1034-42.
30. Noto D, Barbagallo CM, Cascio AL, Cefalu AB, Cavera G, Caldarella R, et al. Lipoprotein(a) levels in relation to albumin concentration in childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 1999; 55: 2433-9.
31. Kotwal A, Cortes T, Genere N, Hamidi O, Jasim S, Newman CB, et al. Treatment of Thyroid Dysfunction and Serum Lipids: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105.
32. Lippi G, Guidi G. Lipoprotein(a): from ancestral benefit to modern pathogen? *QJM*. 2000; 93: 75-84.
33. Caplice NM, Panetta C, Peterson TE, Kleppe LS, Mueske CS, Kostner GM, et al. Lipoprotein (a) binds and inactivates tissue factor pathway inhibitor: a novel link between lipoproteins and thrombosis. *Blood*. 2001; 98: 2980-7.
34. Hancock MA, Boffa MB, Marcovina SM, Neshem ME, Koschinsky ML. Inhibition of plasminogen activation by lipoprotein(a): critical domains in apolipoprotein(a) and mechanism of inhibition on fibrin and degraded fibrin surfaces. *J Biol Chem*. 2003; 278: 23260-9.
35. Boren J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020; 41: 2313-30.
36. Bergmark C, Dewan A, Orsoni A, Merki E, Miller ER, Shin MJ, et al. A novel function of lipoprotein (a) as a preferential carrier of oxidized phospholipids in human plasma. *J Lipid Res*. 2008; 49: 2230-9.
37. Leibundgut G, Scipione C, Yin H, Schneider M, Boffa MB, Green S, et al. Determinants of binding of oxidized phospholipids on apolipoprotein (a) and lipoprotein (a). *J Lipid Res*. 2013; 54: 2815-30.
38. Koschinsky ML, Boffa MB. Oxidized phospholipid modification of lipoprotein(a): Epidemiology, biochemistry and pathophysiology. *Atherosclerosis*. 2022; 349: 92-100.
39. Boffa MB. Beyond fibrinolysis: The confounding role of Lp(a) in thrombosis. *Atherosclerosis*. 2022; 349: 72-81.
40. Seed M, Hoppichler F, Reaveley D, McCarthy S, Thompson GR, Boerwinkle E, et al. Relation of serum lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) phenotype to coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1990; 322: 1494-9.
41. Sandholzer C, Saha N, Kark JD, Rees A, Jaross W, Dieplinger H, et al. Apo(a) isoforms predict risk for coronary heart disease. A study in six populations. *Arterioscler Thromb*. 1992; 12: 1214-26.
42. Sandholzer C, Boerwinkle E, Saha N, Tong MC, Utermann G. Apolipoprotein(a) phenotypes, Lp(a) concentration and plasma lipid levels in relation to coronary heart disease in a Chinese population: evidence for the role of the apo(a) gene in coronary heart disease. *J Clin Invest*. 1992; 89: 1040-6.
43. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, Goel A, Heath SC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med*. 2009; 361: 2518-28.
44. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) and high risk of mortality. *Eur Heart J*. 2019; 40: 2760-70.
45. Madsen CM, Kamstrup PR, Langsted A, Varbo A, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a)-Lowering by 50 mg/dL (105 nmol/L) May Be Needed to Reduce Cardiovascular Disease 20% in Secondary Prevention: A Population-Based Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020; 40: 255-66.
46. Kyriakou T, Seedorf U, Goel A, Hopewell JC, Clarke R, Watkins H, et al. A common LPA null allele associates with lower lipoprotein(a) levels and coronary artery disease risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014; 34: 2095-9.
47. Nikpay M, Goel A, Won HH, Hall LM, Willenborg C, Kanoni S, et al. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat Genet*. 2015; 47: 1121-30.
48. Virani SS, Brautbar A, Davis BC, Nambi V, Hoo-geveen RC, Sharrett AR, et al. Associations between lipoprotein(a) levels and cardiovascular outcomes in black and white subjects: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2012; 125: 241-9.
49. Nave AH, Lange KS, Leonards CO, Siegerink B, Doehner W, Landmesser U, et al. Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic stroke: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2015; 242: 496-503.
50. Emdin CA, Khera AV, Natarajan P, Klarin D, Won HH, Peloso GM, et al. Phenotypic Characteriza-

- tion of Genetically Lowered Human Lipoprotein(a) Levels. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68: 2761-72.
51. Pan Y, Li H, Wang Y, Meng X, Wang Y. Causal Effect of Lp(a) (Lipoprotein(a)) Level on Ischemic Stroke and Alzheimer Disease: A Mendelian Randomization Study. *Stroke*. 2019; 50: 3532-9.
 52. Laschkolnig A, Kollerits B, Lamina C, Meisinger C, Rantner B, Stadler M, et al. Lipoprotein (a) concentrations, apolipoprotein (a) phenotypes, and peripheral arterial disease in three independent cohorts. *Cardiovasc Res*. 2014; 103: 28-36.
 53. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV, Peloso GM, et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2013; 368: 503-12.
 54. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 63: 470-7.
 55. Smith JG, Luk K, Schulz CA, Engert JC, Do R, Hindy G, et al. Association of low-density lipoprotein cholesterol-related genetic variants with aortic valve calcium and incident aortic stenosis. *JAMA*. 2014; 312: 1764-71.
 56. Arsenault BJ, Boekholdt SM, Dube MP, Rheame E, Wareham NJ, Khaw KT, et al. Lipoprotein(a) levels, genotype, and incident aortic valve stenosis: a prospective Mendelian randomization study and replication in a case-control cohort. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014; 7: 304-10.
 57. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective study of lipoprotein(a) and the risk of myocardial infarction. *JAMA*. 1993; 270: 2195-9.
 58. Alftan G, Pekkanen J, Jauhiainen M, Pitkanieniemi J, Karvonen M, Tuomilehto J, et al. Relation of serum homocysteine and lipoprotein(a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. *Atherosclerosis*. 1994; 106: 9-19.
 59. Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation*. 2008; 117: 176-84.
 60. Emerging Risk Factors C, Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA*. 2009; 302: 412-23.
 61. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *Jama*. 2009; 301: 2331-9.
 62. Langsted A, Nordestgaard BG, Kamstrup PR. Elevated Lipoprotein(a) and Risk of Ischemic Stroke. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74: 54-66.
 63. Kaiser Y, Singh SS, Zheng KH, Verbeek R, Kavousi M, Pinto SJ, et al. Lipoprotein(a) is robustly associated with aortic valve calcium. *Heart*. 2021; 107: 1422-8.
 64. Cao J, Steffen BT, Budoff M, Post WS, Thanassoulis G, Kestenbaum B, et al. Lipoprotein(a) Levels Are Associated With Subclinical Calcific Aortic Valve Disease in White and Black Individuals: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016; 36: 1003-9.
 65. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Genetic evidence that lipoprotein(a) associates with atherosclerotic stenosis rather than venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 32: 1732-41.
 66. Helgadottir A, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Holm H, Patel RS, Gudnason T, et al. Apolipoprotein(a) genetic sequence variants associated with systemic atherosclerosis and coronary atherosclerotic burden but not with venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 722-9.
 67. Danik JS, Buring JE, Chasman DI, Zee RY, Ridker PM, Glynn RJ. Lipoprotein(a), polymorphisms in the LPA gene, and incident venous thromboembolism among 21483 women. *J Thromb Haemost*. 2013; 11: 205-8.
 68. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022; 43: 3925-46.
 69. Terres W, Tatsis E, Pfalzer B, Beil FU, Beisiegel U, Hamm CW. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with elevated lipoprotein(a). *Circulation*. 1995; 91: 948-50.
 70. Tamura A, Watanabe T, Mikuriya Y, Nasu M. Serum lipoprotein(a) concentrations are related to coronary disease progression without new myocardial infarction. *Br Heart J*. 1995; 74: 365-9.
 71. Niccoli G, Cin D, Scalone G, Panebianco M, Abolito S, Cosentino N, et al. Lipoprotein (a) is related to coronary atherosclerotic burden and a vulnerable plaque phenotype in angiographically obstructive coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2016; 246: 214-20.
 72. Qin SY, Liu J, Jiang HX, Hu BL, Zhou Y, Olkkonen VM. Association between baseline lipoprotein (a) levels and restenosis after coronary stenting: meta-analysis of 9 cohort studies. *Atherosclerosis*. 2013; 227: 360-6.
 73. Daida H, Lee YJ, Yokoi H, Kanoh T, Ishiwata S, Kato K, et al. Prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty by

- reducing lipoprotein (a) levels with low-density lipoprotein apheresis. *Low-Density Lipoprotein Apheresis Angioplasty Restenosis Trial (L-ART) Group. Am J Cardiol.* 1994; 73: 1037-40.
74. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation.* 2019; 139: 1483-92.
 75. Szarek M, Bittner VA, Aylward P, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Diaz R, et al. Lipoprotein(a) lowering by alirocumab reduces the total burden of cardiovascular events independent of low-density lipoprotein cholesterol lowering: ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur Heart J.* 2020; 41: 4245-55.
 76. Puri R, Nissen SE, Arsenault BJ, St John J, Riesmeyer JS, Ruotolo G, et al. Effect of C-Reactive Protein on Lipoprotein(a)-Associated Cardiovascular Risk in Optimally Treated Patients With High-Risk Vascular Disease: A Prespecified Secondary Analysis of the ACCELERATE Trial. *JAMA Cardiol.* 2020; 5: 1136-43.
 77. Albers JJ, Slee A, O'Brien KD, Robinson JG, Kashyap ML, Kwiterovich PO, Jr., et al. 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). *Journal of the American College of Cardiology.* 2013; 62: 1575-9.
 78. Nestel PJ, Barnes EH, Tonkin AM, Simes J, Fournier M, White HD, et al. Plasma lipoprotein(a) concentration predicts future coronary and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013; 33: 2902-8.
 79. Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, Simes J, Tonkin AM, Pedersen TR, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet.* 2018; 392: 1311-20.
 80. Cook NR, Mora S, Ridker PM. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk Prediction Among Women. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72: 287-96.
 81. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *Journal of the American College of Cardiology.* 2013; 61: 1146-56.
 82. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, Koschinsky ML, McNeal CJ, Nordestgaard BG, et al. 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; 13: 374-92.
 83. Gudbjartsson DF, Thorgerirsson G, Sulem P, Helgadóttir A, Gylfason A, Saemundsdóttir J, et al. Lipoprotein(a) Concentration and Risks of Cardiovascular Disease and Diabetes. *Journal of the American College of Cardiology.* 2019; 74: 2982-94.
 84. Lamina C, Ward NC. Lipoprotein (a) and diabetes mellitus. *Atherosclerosis.* 2022; 349: 63-71.
 85. Littmann K, Wodaje T, Alvarsson M, Bottai M, Eriksson M, Parini P, et al. The Association of Lipoprotein(a) Plasma Levels With Prevalence of Cardiovascular Disease and Metabolic Control Status in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2020; 43: 1851-8.
 86. Zhang HW, Zhao X, Guo YL, Gao Y, Zhu CG, Wu NQ, et al. Elevated lipoprotein (a) levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018; 28: 980-6.
 87. Waldeyer C, Makarova N, Zeller T, Schnabel RB, Brunner FJ, Jorgensen T, et al. Lipoprotein(a) and the risk of cardiovascular disease in the European population: results from the BiomarcCaRE consortium. *Eur Heart J.* 2017; 38: 2490-8.
 88. Saeed A, Sun W, Agarwala A, Virani SS, Nambi V, Coresh J, et al. Lipoprotein(a) levels and risk of cardiovascular disease events in individuals with diabetes mellitus or prediabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Atherosclerosis.* 2019; 282: 52-6.
 89. Mora S, Kamstrup PR, Rifai N, Nordestgaard BG, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein(a) and risk of type 2 diabetes. *Clinical chemistry.* 2010; 56: 1252-60.
 90. Paige E, Masconi KL, Tsimikas S, Kronenberg F, Santer P, Weger S, et al. Lipoprotein(a) and incident type-2 diabetes: results from the prospective Bruneck study and a meta-analysis of published literature. *Cardiovasc Diabetol.* 2017; 16: 38.
 91. Fu Q, Hu L, Xu Y, Yi Y, Jiang L. High lipoprotein(a) concentrations are associated with lower type 2 diabetes risk in the Chinese Han population: a large retrospective cohort study. *Lipids Health Dis.* 2021; 20: 76.
 92. Rainwater DL, Haffner SM. Insulin and 2-hour glucose levels are inversely related to Lp(a) concentrations controlled for LPA genotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998; 18: 1335-41.
 93. Ding L, Song A, Dai M, Xu M, Sun W, Xu B, et al. Serum lipoprotein (a) concentrations are inversely associated with T2D, prediabetes, and insulin resistance in a middle-aged and elderly Chinese population. *J Lipid Res.* 2015; 56: 920-6.
 94. Neele DM, de Wit EC, Princen HM. Insulin suppresses apolipoprotein(a) synthesis by primary cultures of cynomolgus monkey hepatocytes. *Diabetologia.* 1999; 42: 41-4.

95. Alonso R, Andres E, Mata N, Fuentes-Jimenez F, Badimon L, Lopez-Miranda J, et al. Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63: 1982-9.
96. Bogsrud MP, Graesdal A, Johansen D, Langslet G, Hovland A, Arnesen KE, et al. LDL-cholesterol goal achievement, cardiovascular disease, and attributed risk of Lp(a) in a large cohort of predominantly genetically verified familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2019; 13: 279-86.
97. Perez de Isla L, Alonso R, Mata N, Fernandez-Perez C, Muniz O, Diaz-Diaz JL, et al. Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation.* 2017; 135: 2133-44.
98. Perez de Isla L, Watts GF, Muniz-Grijalvo O, Diaz-Diaz JL, Alonso R, Zambon D, et al. A resilient type of familial hypercholesterolemia: case-control follow-up of genetically characterized older patients in the SAFEHEART cohort. *Eur J Prev Cardiol.* 2022; 29: 795-801.
99. Wodaje T, Littmann K, Habel H, Bottai M, Back M, Parini P, et al. Plasma Lipoprotein(a) measured in routine clinical care and the association with incident calcified aortic valve stenosis during a 14-year observational period. *Atherosclerosis.* 2022; 349: 175-82.
100. Bhatia HS, Ma GS, Taleb A, Wilkinson M, Kahn AM, Cotter B, et al. Trends in testing and prevalence of elevated Lp(a) among patients with aortic valve stenosis. *Atherosclerosis.* 2022; 349: 144-50.
101. Lazaro P, Perez de Isla L, Watts GF, Alonso R, Norman R, Muniz O, et al. Cost-effectiveness of a cascade screening program for the early detection of familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2017; 11: 260-71.
102. Ellis KL, Perez de Isla L, Alonso R, Fuentes F, Watts GF, Mata P. Value of Measuring Lipoprotein(a) During Cascade Testing for Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73: 1029-39.
103. Tsimikas S, Fazio S, Viney NJ, Xia S, Witztum JL, Marcovina SM. Relationship of lipoprotein(a) molar concentrations and mass according to lipoprotein(a) thresholds and apolipoprotein(a) isoform size. *J Clin Lipidol.* 2018; 12: 1313-23.
104. Scharnagl H, Stojakovic T, Dieplinger B, Dieplinger H, Erhart G, Kostner GM, et al. Comparison of lipoprotein (a) serum concentrations measured by six commercially available immunoassays. *Atherosclerosis.* 2019; 289: 206-13.
105. Marcovina SM, Navabi N, Allen S, Gonen A, Witztum JL, Tsimikas S. Development and validation of an isoform-independent monoclonal antibody-based ELISA for measurement of lipoprotein(a). *J Lipid Res.* 2022; 63: 100239.
106. Cobbaert CM, Althaus H, Begcevic Brkovic I, Ceglarek U, Coassin S, Delatour V, et al. Towards an SI-Traceable Reference Measurement System for Seven Serum Apolipoproteins Using Bottom-Up Quantitative Proteomics: Conceptual Approach Enabled by Cross-Disciplinary/Cross-Sector Collaboration. *Clin Chem.* 2021; 67: 478-89.
107. Waldmann E, Parhofer KG. Lipoprotein apheresis to treat elevated lipoprotein (a). *J Lipid Res.* 2016; 57: 1751-7.
108. Roeseler E, Julius U, Heigl F, Spithoever R, Heutling D, Breitenberger P, et al. Lipoprotein Apheresis for Lipoprotein(a)-Associated Cardiovascular Disease: Prospective 5 Years of Follow-Up and Apolipoprotein(a) Characterization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016; 36: 2019-27.
109. Bigazzi F, Sbrana F, Berretti D, Maria Grazia Z, Zambon S, Fabris A, et al. Reduced incidence of cardiovascular events in hyper-Lp(a) patients on lipoprotein apheresis. The G.I.L.A. (Gruppo Interdisciplinare Aferesi Lipoproteica) pilot study. *Transfus Apher Sci.* 2018; 57: 661-4.
110. Investigators A-H, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011; 365: 2255-67.
111. Group HTC, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2014; 371: 203-12.
112. Awad K, Mikhailidis DP, Katsiki N, Muntner P, Banach M, Lipid, et al. Effect of ezetimibe monotherapy on plasma lipoprotein(a) concentrations in patients with primary hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drugs.* 2018; 78: 453-62.
113. Wang X, Luo S, Gan X, He C, Huang R. Safety and efficacy of ETC-1002 in hypercholesterolaemic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Kardiol Pol.* 2019; 77: 207-16.
114. Tsimikas S, Gordts P, Nora C, Yeang C, Witztum JL. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *Eur Heart J.* 2020; 41: 2275-84.
115. Pirillo A, Catapano AL. PCSK9 inhibition and Lp(a) reduction: another piece of the puzzle? *Eur Heart J.* 2018; 39: 2586-8.
116. de Boer LM, Oorhuys AOJ, Wiegman A, Langendam MW, Kroon J, Spijker R, et al. Statin therapy and lipoprotein(a) levels: a systematic

- review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2022; 29: 779-92.
117. Farmakis I, Doundoulakis I, Pagiantza A, Zafeiropoulos S, Antza C, Karvounis H, et al. Lipoprotein(a) Reduction With Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2021; 77: 397-407.
 118. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1520-30.
 119. Watts GF, Chan DC, Pang J, Ma L, Ying Q, Aggarwal S, et al. PCSK9 Inhibition with alirocumab increases the catabolism of lipoprotein(a) particles in statin-treated patients with elevated lipoprotein(a). *Metabolism.* 2020; 107: 154221.
 120. Samaha FF, McKenney J, Bloedon LT, Sasiela WJ, Rader DJ. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein alone or with ezetimibe in patients with moderate hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008; 5: 497-505.
 121. Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS, Xia S, Tami JA, Yu RZ, et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet.* 2016; 388: 2239-53.
 122. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, Tardif JC, Baum SJ, Steinhagen-Thiessen E, et al. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2020; 382: 244-55.
 123. Koren MJ, Moriarty PM, Baum SJ, Neutel J, Hernandez-Illas M, Weintraub HS, et al. Pre-clinical development and phase 1 trial of a novel siRNA targeting lipoprotein(a). *Nat Med.* 2022; 28: 96-103.
 124. O'Donoghue ML, JA GL, Knusel B, Gencer B, Wang H, Wu Y, et al. Study design and rationale for the Olpasiran trials of Cardiovascular Events And lipoprotein(a) reduction-DOSE finding study (OCEAN(a)-DOSE). *Am Heart J.* 2022; 251: 61-9.
 125. Nissen SE, Wolski K, Balog C, Swerdlow DI, Scrimgeour AC, Rambaran C, et al. Single Ascending Dose Study of a Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a) Production in Individuals With Elevated Plasma Lipoprotein(a) Levels. *JAMA.* 2022; 327: 1679-87.
 126. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J.* 2010; 31: 2844-53.
 127. Tsimikas S, Stroes ESG. The dedicated "Lp(a) clinic": A concept whose time has arrived? *Atherosclerosis.* 2020; 300: 1-9.
 128. Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can J Cardiol.* 2021; 37: 1129-50.
 129. Chakraborty A, Chan DC, Ellis KL, Pang J, Barnett W, Woodward AM, et al. Cascade testing for elevated lipoprotein(a) in relatives of probands with high lipoprotein(a). *Am J Prev Cardiol.* 2022; 10: 100343.
 130. Chakraborty A, Pang J, Chan DC, Ellis KL, Hooper AJ, Bell DA, et al. Cascade testing for elevated lipoprotein(a) in relatives of probands with familial hypercholesterolaemia and elevated lipoprotein(a). *Atherosclerosis.* 2022; 349: 219-26.
 131. Wang XL, Wilcken DE, Dudman NP. Early expression of the apolipoprotein (a) gene: relationships between infants' and their parents' serum apolipoprotein (a) levels. *Pediatrics.* 1992; 89: 401-6.
 132. Zawacki AW, Dodge A, Woo KM, Ralphe JC, Peterson AL. In pediatric familial hypercholesterolemia, lipoprotein(a) is more predictive than LDL-C for early onset of cardiovascular disease in family members. *J Clin Lipidol.* 2018; 12: 1445-51.
 133. Sbrana F, Pino BD, Bigazzi F, Ripoli A, Volpi E, Fogliaro MP, et al. A large Italian cohort on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors. *Eur J Prev Cardiol.* 2020; 27: 2284-7.
 134. Leebmann J, Roeseler E, Julius U, Heigl F, Spithoever R, Heutling D, et al. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a)-hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study. *Circulation.* 2013; 128: 2567-76.
 135. McNeal CJ. Lipoprotein(a): Its relevance to the pediatric population. *J Clin Lipidol.* 2015; 9: S57-66.
 136. Olmastroni E, Baragetti A, Casula M, Grigore L, Pellegatta F, Pirillo A, et al. Multilevel Models to Estimate Carotid Intima-Media Thickness Curves for Individual Cardiovascular Risk Evaluation. *Stroke.* 2019; 50: 1758-65.
 137. Barbagallo CM, Polizzi F, Severino M, Onorato F, Noto D, Cefalu AB, et al. Distribution of risk factors, plasma lipids, lipoproteins and dyslipidemias in a small Mediterranean island: the Ustica Project. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2002; 12: 267-74.
 138. Chiesa G, Zenti MG, Baragetti A, Barbagallo CM, Borghi C, Colivicchi F, et al. Consensus document on Lipoprotein(a) from the Italian Society for the Study of Atherosclerosis (SISA). *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2023; in press.