

INDAGINE SISA

MALATTIA CARDIOVASCOLARE ATEROSCLEROTICA E MISURAZIONE DEI LIVELLI DI LIPOPROTEINA(a)

Atherosclerotic cardiovascular disease and measurement of lipoprotein(a) levels

ELENA OLMASTRONI¹, MANUELA CASULA^{1,2}, SINING XIE¹, ALBERICO L. CATAPANO^{1,2}

¹Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP),
Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano;
²IRCCS MultiMedica, Sesto San Giovanni, Milano

SUMMARY

Background. Lipoprotein(a) [Lp(a)] is a relatively new but underutilized biomarker in the context of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD).

Objectives. To explore the clinical implementation of Lp(a) measurement and current practices in hospital and specialist settings in Italy.

Methods. An anonymous online questionnaire was conducted to examine the habits of Italian clinicians regarding Lp(a) measurement. The survey was divided into three areas: 1) information on the clinical setting of the physicians, 2) questions for physicians who reported not measuring Lp(a), to understand the reasons for not requesting the test, and 3) questions for physicians who measure Lp(a), to investigate its use in patient management.

Results. A total of 978 responses were received. Of these, 63.1% of physicians reported working in a hospital; 12.2% reported being a territorial specialist. Regular Lp(a) measurement was reported by 32.1% of clinicians. Among those who do not measure Lp(a), the main barriers to implementation include high cost and limited availability of the test. The threshold value for defining elevated Lp(a) levels varies significantly among professionals, with 36.7% considering levels above 30 mg/dL to be elevated and 32.7% considering levels above 50 mg/dL to be elevated. Clinical management of patients with elevated Lp(a) primarily includes intensification of lipid-lowering therapy (69.2%), management of cardiovascular risk factors (48.7%), and lifestyle recommendations (37.4%).

Conclusions. The survey highlights the heterogeneity in the approach to managing elevated Lp(a) levels among Italian clinicians, underscoring the importance of clear guidelines and greater accessibility to the test to optimize cardiovascular risk stratification and improve clinical outcomes.

Keywords: *Lipoprotein(a); Atherosclerotic cardiovascular disease; Clinicians; Cardiovascular risk management; Patient communication*

Indirizzo per la corrispondenza

Elena Olmastroni

elena.olmastroni@unimi.it

Introduzione

La malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) rappresenta una delle principali sfide per la salute globale nel panorama delle malattie croniche. Caratterizzata dalla formazione e progressione di placche aterosclerotiche nelle arterie, l'ASCVD è una condizione multifattoriale che coinvolge il deposito di lipidi e altre sostanze nelle pareti arteriose (1). Questo processo patologico può ostacolare il flusso sanguigno, compromettere la flessibilità arteriosa e, in casi gravi, portare a complicanze come l'infarto del miocardio, l'ictus e altre condizioni cardiovascolari.

La comprensione dei fattori di rischio, le modalità di prevenzione e la gestione efficace dell'ASCVD rivestono un ruolo cruciale nella promozione della salute cardiovascolare e nella riduzione della morbilità e mortalità correlate.

Il ruolo della lipoproteina (a) [Lp(a)] nella stima del rischio cardiovascolare è stato e continua ad essere oggetto di dibattito (2). La Lp(a) è una particella simile alle lipoproteine a bassa densità (LDL), se ne differenzia solo per la presenza di una glicoproteina denominata apo(a) (che mostra un'alta omologia con il plasminogeno) legata covalentemente all'apoB (3). A differenza delle altre lipoproteine che hanno una funzione biologica chiara come molecole di trasporto dei lipidi nel plasma, la funzione della Lp(a), dopo più di 50 anni di ricerca, è praticamente sconosciuta (4).

D'altra parte, è invece ben chiaro il ruolo di Lp(a) come fattore di rischio cardiovascolare. Numerose evidenze scientifiche indicano che livelli elevati di Lp(a) sono associati a un aumentato rischio di eventi cardiovascolari avversi, tra cui l'ictus e l'infarto del miocardio (5). Pertanto, misurare la Lp(a) nella pratica clinica assume un ruolo di crescente importanza nella valutazione del rischio cardiovascolare, per consentire interventi preventivi mirati e personalizzati.

I livelli plasmatici di Lp(a) nella popolazione generale sono estremamente variabili, da valori molto bassi, quasi indosabili (<0,2 mg/dL) a livelli molto elevati (>200 mg/dL). La variabilità dipende essenzialmente dalle isoforme dell'apo(a) che si differenziano tra loro per la dimensione della molecola che è determinata dal numero di ripetizioni delle tipiche strutture ad ansa, i *kringle*, in particolare dal numero di *kringle* 4 tipo 2 (6).

Il polimorfismo del gene che codifica per apo(a) è il maggior predittore della concentrazione plasmatica di Lp(a) e rende conto del 40-70% della variazione dei livelli plasmatici di Lp(a) (7). Il forte ruolo della genetica nel determinare il livello della Lp(a) è responsabile della sua distribuzione asimmetrica nella popolazione, diversamente da quanto osservato per altri analiti, complicando l'attribuzione del ruolo di Lp(a) nella stima del rischio cardiovascolare.

Alcune caratteristiche peculiari della Lp(a), come la sua notevole eterogeneità, l'assenza di una chiara funzione fisiologica e la difficoltà attuale nel misurarla in modo affidabile e standardizzato, limitano il suo utilizzo nella pratica clinica di routine (8).

Pertanto, la Fondazione SISA, ha promosso una survey sui temi legati alla 'Malattia Cardiovascolare Aterosclerotica e all'importanza della misurazione dei livelli di Lp(a)' da destinare ai medici operanti sul territorio nazionale italiano.

L'obiettivo del progetto è raccogliere informazioni utili per migliorare l'approccio diagnostico e prognostico nel prossimo futuro. Ciò include la comprensione di quanto la Lp(a) venga valutata nella pratica quotidiana, i criteri utilizzati per decidere se testare o meno per Lp(a) e i fattori pratici considerati nella decisione di effettuare il test.

Questo sforzo mira a raccogliere informazioni essenziali per determinare i requisiti di risorse, processi, infrastrutture e finanziamenti necessari per rendere la valutazione di Lp(a) una pratica comune.

Metodi

Il questionario, composto da 23 domande, prevede principalmente risposte multiple ed è strutturato in tre principali ambiti di indagine:

- informazioni riguardanti il background e l'ambito clinico dei medici;
- domande specifiche rivolte ai medici che hanno dichiarato di non misurare regolarmente la Lp(a) nella pratica clinica, al fine di comprendere le motivazioni o le barriere pratiche che impediscono di richiedere il test;
- domande specifiche rivolte ai medici che hanno dichiarato di misurare regolarmente la Lp(a) nella pratica clinica, per approfondire l'approccio nella gestione dei pazienti a rischio cardiovascolare elevato.

La partecipazione dei medici al questionario è stata volontaria. Il consenso era implicito con la restituzione del questionario.

Tutte le risposte sono state gestite in modo anonimo. I risultati sono stati riassunti utilizzando frequenze e percentuali. Le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il software Statistical Analysis System (versione 9.4; SAS Institute, Cary, NC, USA).

Risultati

Al sondaggio hanno risposto in totale 978 clinici di provenienza eterogenea: la maggior parte ha dichiarato di lavorare principalmente in ospedali territoriali o universitari (rispettivamente il 24,4% e il 22,3%), e il 39,2% e il 24,7% di essi erano cardiologi o medici di medicina interna (*Tabella 1*). L'origine geografica dei clinici partecipanti al sondaggio è illustrata nella *Figura 1*.

Secondo le esperienze personali dei partecipanti, la proporzione di clinici che misurano regolarmente la Lp(a) nella pratica clinica è risultata essere del 32,1% (*Figura 2*).

Tra i clinici che non misurano la Lp(a) nella loro pratica clinica (N = 664), le motivazioni più comuni per non richiedere il test per la Lp(a) sono risultate essere il mancato rimborso da

Tabella 1 - Informazioni sul background e sull'ambito clinico dei medici che hanno partecipato al sondaggio.

Numero dei partecipanti	978
Ambito di pratica, %:	
Ospedale universitario	22,29%
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS)	6,44%
Ospedale territoriale	24,44%
Specialista territoriale	12,17%
Centro specializzato in lipidologia	2,97%
Centro Specializzato in diabetologia	2,56%
Centro specializzato in cardiologia	5,42%
Altro	23,72%
Specializzazione, %:	
Cardiologia (Cardiologia clinica, Emodinamica, Elettrofisiologia, Cardiologia interventistica)	39,16%
Diabetologia	4,19%
Endocrinologia	6,24%
Lipidologia	1,53%
Medicina interna	24,74%
Altro	24,13%

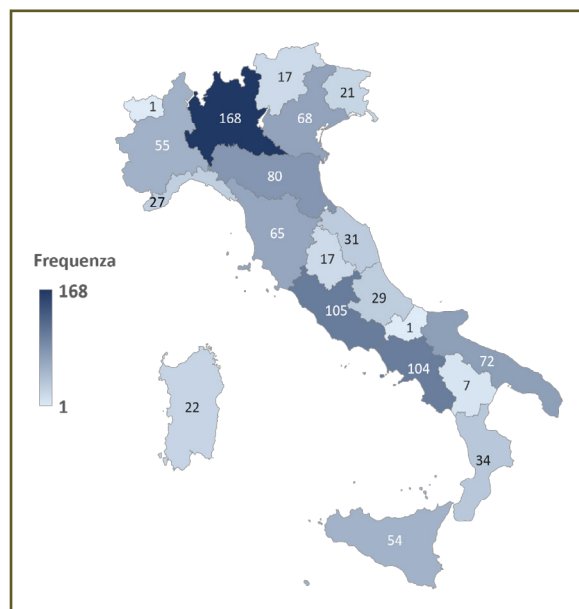


Figura 1 - Origine geografica dei clinici partecipanti al sondaggio.

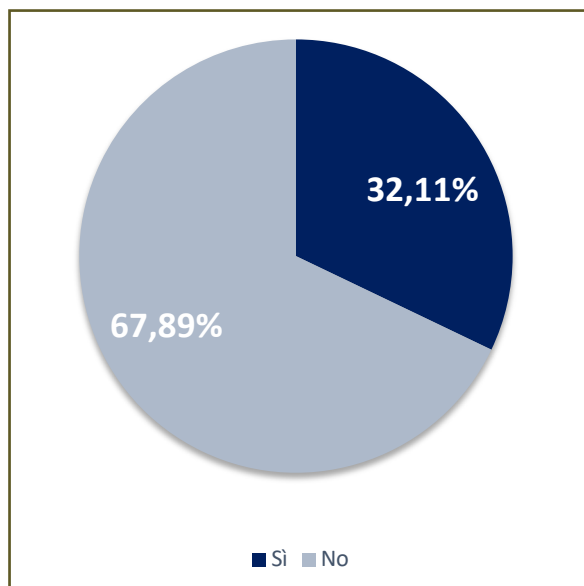


Figura 2 - Proporzione di clinici che misurano regolarmente la Lp(a) nella pratica clinica.

parte del Servizio Sanitario Nazionale, l'assenza di opzioni di trattamento per livelli elevati di Lp(a), l'indisponibilità del test per la Lp(a) e l'alto costo dell'esame di laboratorio (*Figura 3A*). Tra questi medici, la disponibilità di terapie specifiche per il trattamento di elevati livelli di Lp(a), la disponibilità del test di misurazione e raccomandazioni specifiche nelle linee guida favorirebbero l'inclusione della misurazione di Lp(a) nella loro pratica clinica (*Figura 3B*).

Tra coloro (N = 314) che misurano regolarmente la Lp(a), un'elevata percentuale dichiara di richiederne la misurazione per una migliore stratificazione del rischio cardiovascolare (*Figura 4*).

Il sondaggio mostra una notevole variabilità nel valore soglia considerato dai clinici per la definizione di livello elevato di Lp(a) in relazione alla malattia ASCVD (*Figura 5*). La maggior

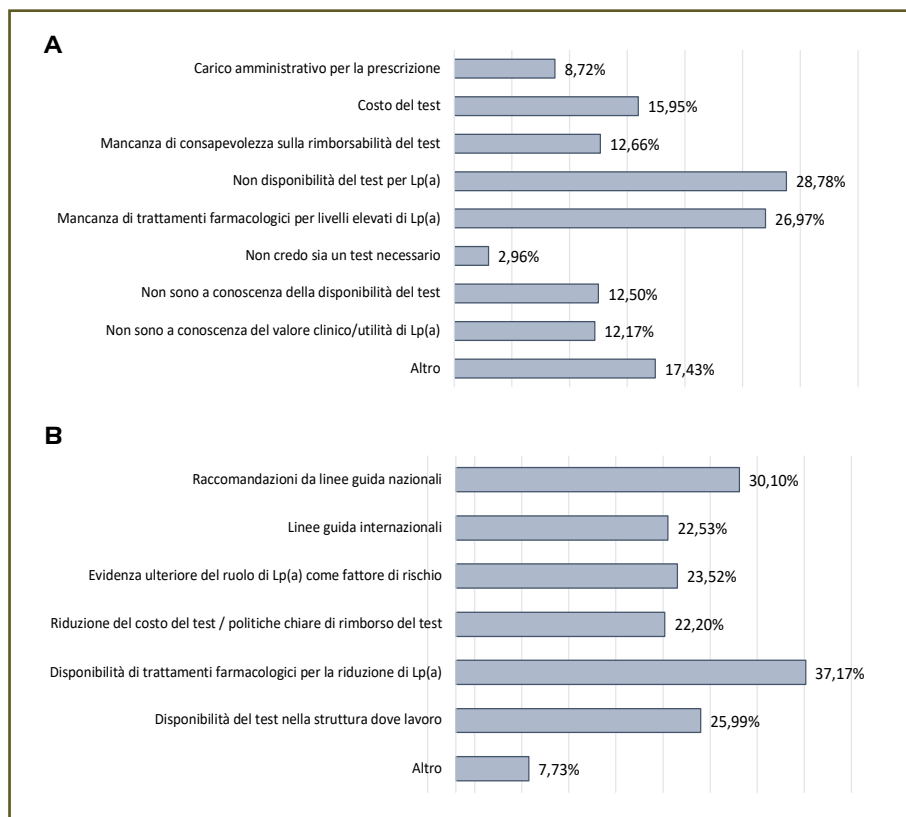


Figura 3

Tra i clinici che non misurano la Lp(a) nella loro pratica clinica, il pannello A mostra le ragioni per non richiedere il test per la Lp(a), mentre il pannello B mostra cosa i medici necessitano per iniziare a testare la Lp(a) nella pratica clinica. Ai clinici è stato consentito di fornire più risposte.

Figura 4

Informazioni aggiuntive per i clinici che misurano regolarmente la Lp(a) nella loro pratica clinica. Motivi per richiedere un test della Lp(a).

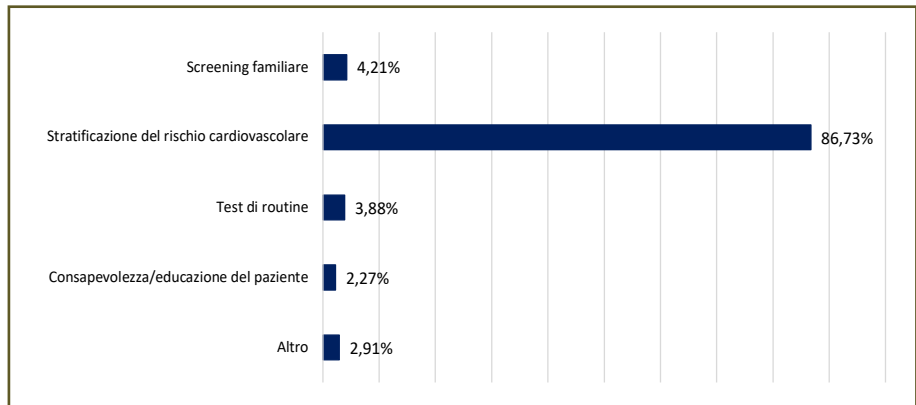


Figura 5

Proporzioni di clinici che considerano diversi livelli di Lp(a) come elevati in relazione alla malattia cardiovascolare aterosclerotica.

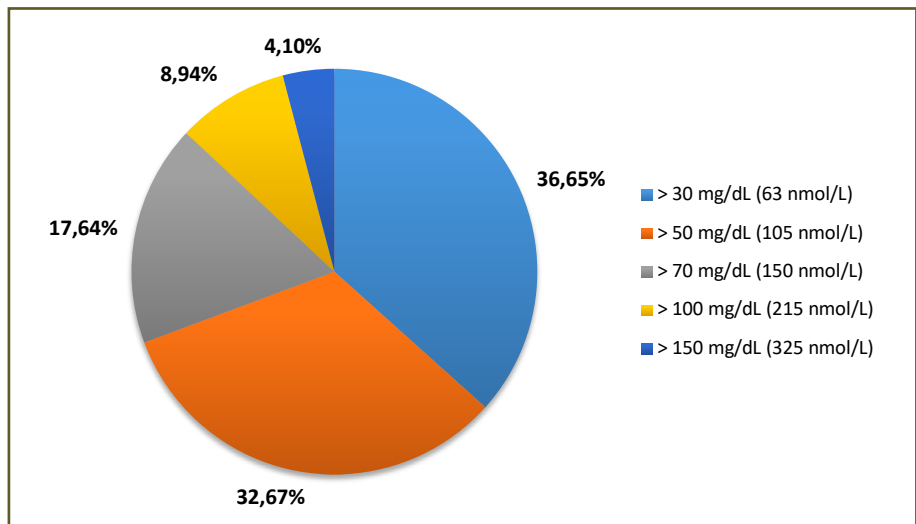
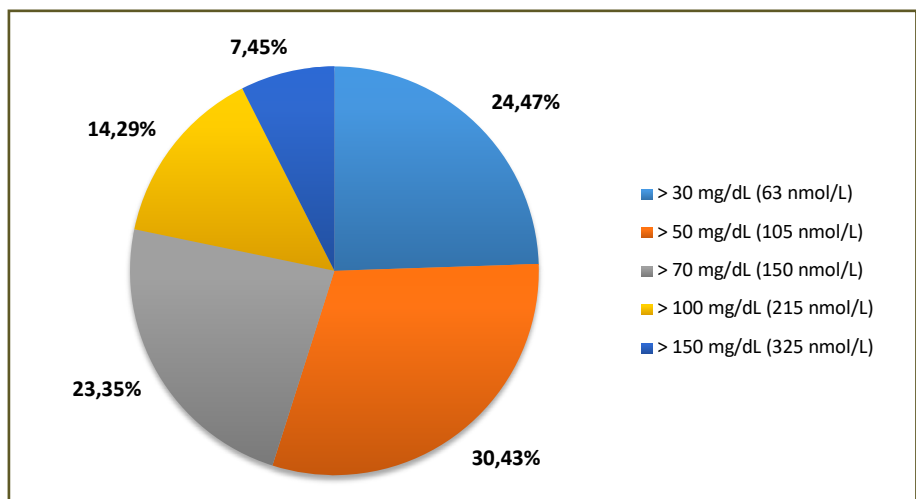


Figura 6

Proporzioni di clinici che modificano l'atteggiamento terapeutico in base ai diversi livelli di Lp(a) nella malattia cardiovascolare aterosclerotica.



parte dei clinici (36,7%) ritiene che un valore superiore a 30 mg/dL (63 nmol/L) sia da considerarsi elevato, mentre il 32,7% considera elevato un valore superiore a 50 mg/dL (105 nmol/L). Solo una minoranza considera valori più elevati come soglia, con il 17,64% che indica 70 mg/dL (150 nmol/L), l'8,94% che indica 100 mg/dL (215 nmol/L) e il 4,10% che considera elevato un valore di Lp(a) superiore a 150 mg/dL (325 nmol/L). La *Figura 6* mostra invece che la maggior parte dei clinici modifica l'atteggiamento terapeutico quando i livelli di Lp(a) superano i 50 mg/dL.

Tra le categorie di pazienti per le quali i clinici valuterebbero i livelli di Lp(a), la maggior parte (67,7%) ha dichiarato di ritenere importante la misurazione dei livelli di Lp(a) in pazienti con eventi cardiovascolari ricorrenti nonostante la riduzione del colesterolo LDL, seguita dal 64,2% che valuta i livelli di Lp(a) in pazienti con familiarità per eventi cardiovascolari precoci. Un numero significativo di clinici (48,6%) ritiene importante la misurazione della Lp(a) in pazienti con precedente infarto del miocardio e il 45,2% in quelli con ipercolesterolemia familiare. Complessivamente, solo il 44,2% dei clinici considera utile misurare Lp(a) almeno una volta nella vita di ogni paziente adulto.

Di fronte ad elevati livelli di Lp(a) nei pazienti con malattia ASCVD, la maggioranza dei clinici (69,2%) dichiara di intensificare il trattamento della dislipidemia, mentre il 48,7% dichiara di gestire attivamente gli altri fattori di rischio. Raccomandazioni sullo stile di vita sono fornite dal 37,4% dei clinici. Il 20,3% dei clinici invia i pazienti a un collega esperto di Lp(a), e una minoranza (4,8%) non intraprende nessuna azione.

Infine, la maggioranza dei clinici (76,4%) ha riferito di discutere con il paziente il risultato del test per Lp(a), spiegando le conseguenze cliniche di livelli elevati di Lp(a); di questi, circa il 61% raccomanda il test per Lp(a) anche ai familiari. Tra i clinici che optano per non discute-

re questi risultati con i pazienti, uno dei motivi più citati è la mancanza di un trattamento specifico per ridurre i livelli elevati di Lp(a). Questo aspetto è stato sottolineato dal 40,4% dei clinici, evidenziando una sfida significativa nella gestione di questo biomarcatore.

Discussione

Basandosi sui risultati del sondaggio qui riportato, emerge una panoramica dettagliata delle pratiche e delle opinioni dei clinici riguardo alla Lp(a) nella gestione della malattia ASCVD.

Il sondaggio ha coinvolto un vasto campione di medici provenienti da diversi centri, con una predominanza di medici che lavorano in ospedali territoriali e universitari. La specializzazione più comune tra i partecipanti è la cardiologia, seguita dalla medicina interna. Questo riflette una rappresentazione diversificata di professionisti che gestiscono pazienti con malattie cardiovascolari, contribuendo a fornire un quadro comprensivo di esperienze e pratiche cliniche.

Uno degli aspetti chiave evidenziati dallo studio è la varietà di approcci nella misurazione e nella gestione della Lp(a) tra i clinici. Mentre il 32,1% dei partecipanti ha indicato di misurare regolarmente la Lp(a), una significativa percentuale ha citato ostacoli come il costo elevato degli esami e la mancanza di rimborso come motivazioni per non eseguire regolarmente questo test. Questo sottolinea la necessità di migliorare l'accessibilità e la disponibilità del test per la Lp(a) nei vari contesti clinici, soprattutto considerando il potenziale impatto dei livelli elevati di Lp(a) sullo sviluppo delle malattie cardiovascolari (9).

Inoltre, la variabilità nelle soglie utilizzate per definire livelli elevati di Lp(a) tra i clinici riflette la mancanza di un consenso chiaro nelle linee guida cliniche. La maggior parte dei medici che hanno partecipato a questo sondaggio tende a considerare livelli più bassi (superiori a 30 mg/dL o 50 mg/dL) come indicativi di ri-

schio elevato, riflettendo una maggiore prudenza nell'identificare pazienti a rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica. Questo può suggerire un'attenzione crescente verso l'importanza di monitorare livelli relativamente bassi di Lp(a) come parte della gestione del rischio cardiovascolare e presenta un'opportunità per sviluppare criteri standardizzati che possano guidare una gestione più uniforme e basata sull'evidenza dei pazienti con elevati livelli di Lp(a) (5).

Molto interessanti sono i risultati del sondaggio sulla gestione da parte dei clinici dei livelli elevati di Lp(a). Questi dati indicano che la strategia prevalente tra i clinici per gestire livelli elevati di Lp(a) consiste nell'intensificare il trattamento delle dislipidemie e gestire complessivamente i fattori di rischio cardiovascolare. Le raccomandazioni sullo stile di vita sono anch'esse considerate una componente importante del management. Tuttavia, una parte significativa dei clinici sente la necessità di consultare esperti, suggerendo che potrebbe esserci un bisogno di ulteriori conoscenze o supporto specialistico in quest'area. La percentuale ridotta di clinici che non intraprendono azioni suggerisce una consapevolezza diffusa dell'importanza di affrontare i livelli elevati di Lp(a) nella gestione delle malattie cardiovascolari (10).

Nella pratica medica contemporanea, la comunicazione efficace dei risultati dei test per Lp(a) riveste un ruolo cruciale nel fornire una

cura personalizzata e razionale (11). Tuttavia, è interessante notare che alcuni clinici riferiscono di non discutere questi risultati con i pazienti principalmente per l'assenza di un trattamento specifico per ridurre i livelli elevati di Lp(a). Probabilmente, questi medici ritengono difficile riferire ad un paziente la presenza di un fattore di rischio senza poter fornire un approccio per contrastarlo. Questa evidenza rende cruciale la formazione e l'aggiornamento del personale medico rispetto alle alternative al momento disponibili per contrastare l'incremento di rischio cardiovascolare associato ad elevati livelli di Lp(a). L'intensificazione del controllo degli altri fattori di rischio noti è al momento l'unica strategia, e la promozione di questo approccio deve diventare un'urgenza per le società scientifiche, affinché producano e diffondano linee guida condivise.

Guardando al futuro, è cruciale integrare la misurazione della Lp(a) nella pratica clinica per migliorare la stratificazione del rischio cardiovascolare e ottimizzare le terapie preventive. Questo studio evidenzia l'importanza di un approccio integrato e multidisciplinare nella gestione della Lp(a), enfatizzando la necessità di innovazioni nelle pratiche diagnostiche e terapeutiche che possano promuovere una riduzione degli eventi cardiovascolari. L'evoluzione continua nella ricerca e nella pratica clinica sarà essenziale per affrontare efficacemente questa componente critica della patologia cardiovascolare.

RIASSUNTO

Premesse. La lipoproteina(a) [Lp(a)] rappresenta un biomarcatore recente ma limitatamente utilizzato nell'ambito della malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD).

Obiettivi. Esplorare l'implementazione clinica della misurazione della Lp(a) nei contesti ospedalieri e specialistici in Italia.

Metodi. Un questionario anonimo on-line ha esaminato le abitudini dei clinici italiani nella misurazione della Lp(a). L'indagine è stata suddivisa in tre ambiti: 1) informazioni sull'ambito clinico dei medici, 2) domande per i medici che hanno dichiarato di non misurare la Lp(a), al fine di comprendere le ragioni per cui non richiedono il test, e 3) domande per i medici che misurano la Lp(a), per indagarne l'utilizzo nella gestione dei pazienti.

Risultati. Sono pervenute 978 risposte. Il 63,1% dei medici ha dichiarato di operare in un ospedale o in un IRCCS; il 12,2% ha dichiarato di essere uno specialista territoriale. Il 32,1% dei clinici ha dichiarato di misurare regolarmente la Lp(a). Tra coloro che non misurano Lp(a), Le principali barriere all'implementazione includono il costo elevato e la limitata disponibilità del test. Il valore soglia per la definizione di livelli elevati di Lp(a) varia notevolmente tra i professionisti, con il 36,7% che considera elevati livelli superiori a 30 mg/dL e il 32,7% livelli superiori a 50 mg/dL. La gestione clinica dei pazienti con elevata Lp(a) include principalmente l'intensificazione della terapia ipolipemizzante (69,2%), la gestione dei fattori di rischio cardiovascolare (48,7%) e raccomandazioni sullo stile di vita (37,4%).

Conclusioni. Il sondaggio evidenzia l'eterogeneità nell'approccio alla gestione di elevati livelli di Lp(a) tra i clinici italiani, sottolineando l'importanza di linee guida chiare e di una maggiore accessibilità al test per ottimizzare la stratificazione del rischio cardiovascolare e migliorare gli esiti clinici.

Parole chiave: *Lipoproteina (a); Malattia cardiovascolare aterosclerotica; Clinici; Gestione del rischio cardiovascolare; Comunicazione con il paziente.*

Bibliografia

1. Della Corte V, Todaro F, Cataldi M, Tuttolomondo A. Atherosclerosis and Its Related Laboratory Biomarkers. *Int J Mol Sci.* 2023 Oct 24; 24 (21): 15546. doi: 10.3390/ijms242115546. PMID: 37958528; PMCID: PMC10649778.
2. Duarte Lau F, Giugliano RP. Lipoprotein(a) and its Significance in Cardiovascular Disease: A Review. *JAMA Cardiol.* 2022 Jul 1; 7 (7): 760-769. doi: 10.1001/jamacardio.2022.0987. Erratum in: *JAMA Cardiol.* 2022 Jul 1; 7 (7): 776. doi: 10.1001/jamacardio.2022.2074. PMID: 35583875.
3. Jauhiainen M, Metso J, Koskinen P, Ehnholm C. Characterization of the enzyme activity of human plasma lipoprotein (a) using synthetic peptide substrates. *Biochem J.* 1991 Mar 1; 274 (Pt 2): 491-496. doi: 10.1042/bj2740491. PMID: 1826080; PMCID: PMC1150165.
4. Kronenberg F. Lipoprotein(a). *Handb Exp Pharmacol.* 2022; 270: 201-232. doi: 10.1007/164_2021_504. PMID: 34196811.
5. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, Dweck MR, Koschinsky M, Lambert G, Mach F, McNeal CJ, Moriarty PM, Natarajan P, Nordestgaard BG, Parhofer KG, Virani SS, von Eckardstein A, Watts GF, Stock JK, Ray KK, Tokgözoğlu LS, Catapano 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. doi: 10.1093/eurheartj/ehac361. PMID: 36036785; PMCID: PMC9639807.
6. Koschinsky ML, Marcovina SM. Lipoprotein(a): structural implications for pathophysiology. *Int J Clin Lab Res.* 1997; 27 (1): 14-23. doi: 10.1007/BF02827238. PMID: 9144023.
7. Enkhmaa B, Anuurad E, Zhang W, Tran T, Berglund L. Lipoprotein(a): genotype-phenotype relationship and impact on atherogenic risk. *Metab Syndr Relat Disord.* 2011 Dec; 9 (6): 411-418. doi: 10.1089/met.2011.0026. Epub 2011 Jul 12. PMID: 21749171; PMCID: PMC3225061.
8. Catapano AL, Daccord M, Damato E, Humphries SE, Neely RDG, Nordestgaard BG, Pistollato M, Steinhagen-Thiessen E. How should public health recommendations address Lp(a) measurement, a causative risk factor for cardiovascular disease (CVD)? *Atherosclerosis.* 2022 May; 349: 136-143. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.02.013. Epub 2022 Mar 7. PMID: 35292153.
9. Vinci P, Di Girolamo FG, Panizon E, Tosoni LM, Cerato C, Pellicori F, Altamura N, Pirulli A, Zaccari M, Biasinutto C, Roni C, Fiotti N, Schincariol P, Mangogna A, Biolo G. Lipoprotein(a) as a Risk Factor for Cardiovascular Diseases: Pathophysiology and Treatment Perspectives. *Int J Environ Res Public Health.* 2023 Sep 6; 20 (18): 6721. doi: 10.3390/ijerph20186721. PMID: 37754581; PMCID: PMC10531345.
10. Reyes-Soffer G, Yeang C, Michos ED, Boatwright W, Ballantyne CM. High lipoprotein(a): Actionable strategies for risk assessment and mitigation. *Am J Prev Cardiol.* 2024 Apr 3; 18:100651. doi: 10.1016/j.ajpc.2024.100651. PMID: 38646021; PMCID: PMC11031736.
11. Kelsey MD, Mulder H, Chiswell K, Lampron ZM, Nilles E, Kulinski JP, Joshi PH, Jones WS, Chamberlain AM, Leucker TM, Hwang W, Milks MW, Paranjape A, Obeid JS, Linton MF, Kent ST, Peterson ED, O'Brien EC, Pagidipati NJ. Contemporary patterns of lipoprotein(a) testing and associated clinical care and outcomes. *Am J Prev Cardiol.* 2023 Mar 1; 14: 100478. doi: 10.1016/j.ajpc.2023.100478. PMID: 37025553; PMCID: PMC10070377.