

NUTRIZIONE

**COUNCELING DIETETICO-
COMPORTAMENTALE
PER I PAZIENTI CON ELEVATI
LIVELLI DI LIPOPROTEINA(A):
HA SENSO SULLA BASE DELLA
LETTERATURA ESISTENTE?**
**Dietary-behavioral counseling for patients
with elevated lipoprotein(a) levels:
does it make sense based on the existing
literature?**

ARRIGO F.G. CICERO, FEDERICA FOGACCI

Dip. di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna

SUMMARY

Lipoprotein(a) [Lp(a)] is a cardiovascular risk factor, whose level is mainly genetically determined, considered resistant to any lifestyle modification. However, some dietary and behavioural measures seem to be able to modify these levels significantly up to a 10% reduction, and therefore (sometimes) reclassify the risk category to which the subjects belong. Caloric restriction limited to the carbohydrate quota, a slight increase in the quota of saturated fats in the diet, the chronic intake of small quantities of alcohol in the context of an overall healthy diet and moderate physical activity could be associated with a positive effect on levels circulating Lp(a). In high-risk patients, this effect could be associated with that obtained with PCSK9 inhibitors, waiting to be able to use specific drugs for the reduction of Lp(a). Further studies are necessary to understand whether certain nutrients or dietary patterns can influence the plasma concentration of Lp(a) and/or the risk of developing cardiovascular complications in patients affected by HyperLp(a), especially in patients undergoing primary prevention and/or hardly treatable with specific drugs for high but not extreme levels of Lp(a) in the plasma.

Keywords: *Physical activity, counseling, diet, Lipoprotein (a).*

Indirizzo per la corrispondenza

Arrigo F.G. Cicero
arrigo.cicero@unibo.it

Introduzione

È ben noto come uno stile di vita terapeutico ha generalmente un impatto significativo sul miglioramento dei fattori di rischio metabolico per le malattie cardiovascolari (CV), così come sul rischio stesso di sviluppare malattie cardiovascolari (1). La lipoproteina(a) (Lp(a)) è una variante della lipoproteina a bassa densità (LDL), legata all'apolipoproteina B100 e caratterizzata da una apolipoproteina(a) (apo(a)) di lunghezza variabile, tradizionalmente considerata poco influenzabile dalle modifiche dello stile di vita (2). Negli ultimi decenni, un crescente numero di studi epidemiologici ha dimostrato in modo definitivo che alti livelli plasmatici di Lp(a), dopo aggiustamenti per altri noti fattori di rischio, sono associati a un significativo aumento del rischio di eventi cardiovascolari correlati all'aterosclerosi, come malattia coronarica, ictus e malattia arteriosa periferica (3), oltre che a stenosi aortica (4) e fibrillazione atriale (5).

Una recente meta-analisi di 75 studi di coorte e caso-coorte (N=957.253) ha utilizzato il modello ad effetti casuali di DerSimonian-Laird per calcolare gli hazard ratio (HR) aggregati e gli intervalli di confidenza al 95% (95%CI) per il confronto tra il terzile più alto e quello più basso dei livelli di Lp(a) e il rischio di mortalità per tutte le cause. I risultati mostrano un HR di 1,09 (95%CI: 1,01-1,18) nella popolazione generale e di 1,18 (95%CI: 1,04-1,34) nei pazienti in prevenzione secondaria per malattie CV. Gli HR per la mortalità CV sono stati di 1,33 (95%CI: 1,11-1,58) nella popolazione generale e di 1,25 (95%CI: 1,10-1,43) nei pazienti in prevenzione secondaria per malattie CV. È stato inoltre stimato un aumento del rischio di morte CV del 31% nella popolazione generale e del 15% nei pazienti in prevenzione secondaria per ogni incremento di 50 mg/dL dei livelli plasmatici di Lp(a) (6).

I livelli plasmatici di Lp(a) sono strettamente determinati geneticamente (7), per cui le

modifiche dello stile di vita hanno un impatto limitato, così come i trattamenti farmacologici attualmente disponibili (8). L'effetto protrombotico della Lp(a) può essere in parte contrastato dall'uso di antiaggreganti, ma i benefici sono più evidenti nei pazienti in prevenzione secondaria, che comunque dovrebbero assumere questi farmaci (9). Attualmente, sono in fase di sviluppo nuovi farmaci ipolipemizzanti, in particolare piccoli RNA interferenti (siRNA) come olpasiran, SLN360, LY3819469 e il secondo antisense oligopeptidico di generazione pe-lacarsen. Questi farmaci mirano a interrompere selettivamente la sintesi della Lp(a) nel fegato, impedendo la traduzione dell'mRNA dell'apolipoproteina(a) (10). L'obiettivo principale è silenziare geneticamente il gene della lipoproteina(a) (LPA), ridurre la produzione di apolipoproteina(a) e, di conseguenza, abbassare i livelli sierici di Lp(a). Le prove attuali indicano che i risultati ottimali si ottengono con somministrazioni sottocutanee mensili, con una riduzione persistente e significativa dei livelli di Lp(a) fino al 95%, con un potenziale impatto sul rischio cardiovascolare (11). Un effetto rilevante di riduzione della Lp(a) (fino al 65%, portando i livelli plasmatici di Lp(a) a meno di 50 mg/dL nel 93% dei partecipanti) è stato recentemente dimostrato anche in un trial di fase 2 su muvalplin, un piccolo farmaco orale (12). Tuttavia, questi farmaci sono ancora in fase sperimentale e testati solo in pazienti già colpiti da malattia coronarica con livelli molto elevati di Lp(a), mentre al momento non esistono farmaci in fase di sviluppo per gestire pazienti in prevenzione primaria con alti livelli di Lp(a).

Sebbene le linee guida attuali suggeriscano di dosare Lp(a) una sola volta nella vita in quanto fattori extra-genetici sembrano avere poco impatto sui suoi livelli plasmatici, recenti evidenze mostrano come in realtà questi valori possano muoversi nel tempo e determinare una riclassificazione di rischio dei pazienti, con le conseguenze che ne possono derivare in merito ai target di LDL da perseguire (13).

In questo contesto, l'obiettivo di questa revisione è riassumere le evidenze che supportano le modifiche dello stile di vita in grado di migliorare i livelli plasmatici di Lp(a) nel contesto della gestione cardiovascolare nei pazienti con IperLp(a).

L'effetto della restrizione calorica

L'epidemiologia non mostra particolari effetti del pattern dietetico rispetto ai livelli plasmatici di Lp(a) (14). I dati relativi agli studi di intervento hanno in genere arruolato pochi soggetti e raramente hanno raggiunto follow-up uguali o superiori ai 6 mesi. Con tutte le limitazioni del caso, riassumendo le evidenze disponibili sugli interventi dietetici potremmo trarre le seguenti conclusioni:

- La restrizione calorica di per sé non sembra essere in genere associata a riduzione dei livelli plasmatici di Lp(a) (15).
- La restrizione calorica potrebbe avere un impatto significativo sui livelli di Lp(a) in soggetti con valori basali subottimali di Lp(a) (15), mentre potrebbe avere un effetto paradossale in obesi e diabetici (16).
- La restrizione calorica selettivamente basata su una forte riduzione del contenuto di carboidrati nella dieta (20% delle calorie totali) sembra essere l'unica con una qualche efficacia quantitativamente rilevante nel ridurre i livelli plasmatici di Lp(a) (17). Sebbene questa evidenza sia basata su un solo trial ben disegnato, questa ha supportato lo statement della European Society of Atherosclerosis circa la possibilità che la restrizione della quota di carboidrati nella dieta possa ridurre i livelli di Lp(a) (18).

Paradossalmente, i dati disponibili sull'effetto della chirurgia bariatrica sono relativamente più forti. Essi si basano su una metanalisi di 13 studi che hanno coinvolto 1551 pazienti, che mostra invece un effetto di riduzione significativa dei livelli di Lp(a) (SMD: -0.438, 95% CI:

-0.702, -0.174, $p < 0.001$, I^2 : 94.05%) (19), indipendentemente dal calo ponderale ottenuto. In ogni caso, in soggetti sovrappeso/obesi vi è indicazione all'ottimizzazione del peso corporeo per ridurre il rischio cardiometabolico, anche se recenti meta-analisi mostrerebbero come in pazienti affetti da diabete di tipo 2 o scompenso cardiaco (20) un calo di peso rilevante possa associarsi ad aumento di rischio di mortalità.

Con le limitazioni relate alla qualità e quantità di letteratura disponibile si potrebbe quindi concludere che in soggetti affetti da elevati livelli di Lp(a) si debba perseguire una dieta ipocalorica con una bassa percentuale di carboidrati rispetto alle calorie totali assunte nella giornata.

Intake lipidico e livelli di Lp(a)

È peculiare come l'assioma della non modificabilità dei livelli di Lp(a) in risposta a variazioni dietetiche si basi su pochi trials, usualmente brevi e condotti su pochi pazienti. Tuttavia alcuni dati disponibili possono farci trarre qualche conclusione preliminare circa l'intake di specifiche tipologie di lipidi ed i livelli plasmatici di Lp(a):

- La supplementazione con frutta secca, che ha notoriamente un effetto positivo su diverse frazioni lipidiche, non sembra avere alcun impatto sui livelli di Lp(a) (21, 22).
- Alcuni studi, ma non tutti (23), suggeriscono come l'aumentato intake di grassi saturi si associ ad una leggera riduzione dei livelli di Lp(a) (24, 25).
- L'utilizzo di prodotti contenenti acidi grassi transesterificati aumenterebbe significativamente i livelli di Lp(a) (26, 27).

Data l'associazione in popolazione generale fra consumo di acidi grassi saturi e rischio di malattia cardiovascolare (28), è difficile concludere per un avvallo di un maggior consumo di acidi grassi saturi per ridurre i livelli plasmatici di Lp(a). Tuttavia in soggetti normocolesterolemici e normopeso con soli livelli elevati di

Lp(a) si potrebbe suggerire una dieta non rigorosamente restrittiva per quanto riguarda i grassi saturi. Chiaramente gli alimenti contenenti acidi grassi transesterificati dovrebbero essere eliminati dalla dieta perché di per sé associati ad aumento del rischio di malattia cardiovascolare (29).

Consumo di bevande alcoliche ed Lp(a)

In uno studio trasversale che ha coinvolto 300 uomini di mezza età, le concentrazioni di Lp(a) nei sottogruppi con basso (<39 g/settimana), intermedio (39-132 g/settimana) e alto (>132 g/settimana) consumo di etanolo erano rispettivamente di 13.7, 10.9 e 9.4 mg/dL ($P<0,05$). È interessante notare che gli astemi hanno mostrato una concentrazione di Lp(a) più elevata (mediana, 20.6 mg/dL) rispetto ai bevitori abituali (30). In un altro studio trasversale su 402 soggetti con ipertensione non trattata, coloro che avevano un consumo leggero (1-20 g/giorno), moderato (20-50 g/giorno) e pesante (>50 g/giorno) di etanolo mostravano concentrazioni mediane di Lp(a) minori del 21%, 26% e 57%, rispettivamente, rispetto agli astemi e ai bevitori occasionali (31). Sembra che il consumo di vino rosso possa avere una maggiore capacità di ridurre i livelli di Lp(a) rispetto al vino bianco. In uno studio randomizzato in cross-over condotto su venti volontari maschi sani, l'assunzione di 200 mL di vino rosso al giorno per 10 giorni ha comportato una riduzione dei livelli di Lp(a) da 18,6 a 13,2 mg/dL ($p<0,001$), mentre un effetto simile non è stato osservato con il vino bianco dopo un periodo di washout di 6 settimane (32). Inoltre, in uno studio crossover randomizzato di 4 settimane su 67 uomini con alto rischio cardiovascolare stimato, i livelli di Lp(a) sono stati confrontati dopo l'assunzione di vino rosso (30 g di alcol/giorno), di una quantità equivalente di vino rosso dealcolizzato e di gin (30 g di alcol/giorno). Il livello di Lp(a) era significativamente (ma lievemente) ridotto (da 54,4 mg/dL al

basale a 50,2 mg/dL) solo dopo l'intervento con vino rosso (33). I dati disponibili sull'associazione fra intake di alcool e livelli di alcool sono molto eterogenei e quantitativamente limitati ma lascerebbero pensare che l'assunzione quotidiana di piccole quantità di vino (preferibilmente rosso) potrebbero avere un impatto tendenzialmente positivo sulle concentrazioni plasmatiche di Lp(a).

Nutraceutici ed Lp(a)

Mentre numerosi nutraceutici hanno un piccolo ma significativo impatto sulla colesterolemia LDL, pochi hanno dimostrato un qualche effetto sui livelli plasmatici di Lp(a) (34). In realtà, pochissimi sono anche stati testati per il loro potenziale effetto sui livelli di Lp(a) partendo dall'assioma della sua resistenza al trattamento con approcci farmacologici convenzionali. Fra i pochi nutraceutici con effetti misurabili su Lp(a) abbiamo L-carnitina, Coenzima Q10, semi di lino e curcumina. L'effetto è comunque sempre piccolo e limitato ad un 5-10% di riduzione dei livelli plasmatici e le evidenze si basano su studi di dimensione contenuta (anche se talora compensato dalla disponibilità di meta-analisi) e di breve durata.

L'effetto della L-carnitina sui livelli plasmatici di Lp(a) è stato valutato in alcuni trials clinici controllati e randomizzati in doppio cieco nei quali la dose media testata era di 2 gr/die. Una meta-analisi di 7 trials che ha incluso 300 pazienti ha mostrato come la somministrazione L-carnitina si associasse ad una riduzione significativa dei livelli plasmatici di Lp(a) (WMD: -8.8 mg/dL, 95% CI: -10.1, -7.5, $p<0.001$), senza effetti evidenti sugli altri parametri lipidici. L'effetto è stato evidente per la somministrazione per via orale (WMD: -9.0 mg/dL, 95% CI: -10.3, -7.7, $p<0.001$) ma non per quella endovenosa (WMD: -2.9 mg/dL, 95% CI: -10.2, 4.4, $p=0.436$). L'analisi di metaregressione ha mostrato che l'effetto era dose-indipendente (slope: -0.30; 95% CI: -4.19, 3.59; $p=0.878$) e durata-indipen-

dente (slope: 0.18; 95% CI: -0.22, 0.59; $p=0.374$) (35). Effetti simili sono stati osservati anche in una meta-analisi più recente (36). Esiste anche uno studio clinico in cui 2 gr di L-carnitina sono stati somministrati in associazione a simvastatina 20 mg versus simvastatina da sola per 12 settimane. Nel gruppo trattato con L-carnitina si è osservato un calo dei livelli di Lp(a) del 12% rispetto al gruppo di controllo trattato con sola statina (37).

L'effetto del Coenzima Q10 sui livelli plasmatici di Lp(a) è stato anche esso valutato in alcuni trials clinici controllati e randomizzati in doppio cieco (38). Una meta-analisi di 7 studi clinici randomizzati in doppio cieco che hanno arruolato in tutto 409 soggetti ha mostrato come la supplementazione con Coenzima Q10 si sia associata ad una lieve ma significativa riduzione dei livelli plasmatici di Lp(a) (WMD: -3.5 mg/dL, 95% CI: -5.5, -1.6; $p<0.001$). L'effetto sembra essere maggiore nei soggetti con Lp(a) basale più elevata (slope: -0.44; 95% CI: -0.80, -0.08; $p=0.018$) e proporzionale alla dose testata (slope: 0.04; 95% CI: 0.01, 0.07; $p=0.004$) (39). La minima dose efficace è stata di 200 mg/die.

I semi di lino (*Linum usitatissimum* L.) costituiscono una fonte importante di Acido alfa-linolenico. La supplementazione con semi di lino ha dimostrato in una meta-analisi di 6 studi clinici randomizzati in doppio cieco di ridurre leggermente, ma significativamente i livelli plasmatici di Lp(a) nei soggetti arruolati (SMD: -0.22, 95% CI: -0.41 to -0.04, $p=0.017$), con un ottimo profilo di tollerabilità (40).

Infine, tre trials clinici randomizzati in doppio cieco condotti su 264 soggetti suggeriscono come i curcuminoidi estratti da *Curcuma longa* siano associati ad una riduzione significativa dei livelli plasmatici di Lp(a), quantificabili globalmente in un 5% di riduzione rispetto al basale, con una discreta variabilità fra i trials disponibili. In tutti i trials citati la curcumina testata era associata a piperina, utilizzata come "bioavailability enhancer" e sono stati condotti in Iran (41).

In conclusione, i pochi trials a disposizione suggeriscono come la supplementazione con L-carnitina, Coenzima Q10, Semi di lino e Curcumina possano influire positivamente sulla concentrazione plasmatica di Lp(a).

Attività fisica

L'attività fisica si associa ad un miglioramento dei livelli plasmatici di diverse frazioni lipidiche (in particolare VLDL, trigliceridi e HDL-C), ma gli studi disponibili non sembrano dimostrarne la stessa efficacia sulla modulazione dei livelli di Lp(a) (42).

Una di queste eccezioni è un ampio studio finlandese condotto su bambini e giovani adulti di 9, 12, 15, 18, 21 e 24 anni ($n=2464$, Lp(a) che varia da <2 a 90,8 mg/dL), in cui la concentrazione sierica di Lp(a) era correlata in modo statisticamente significativo con il livello di attività fisica indipendentemente dall'età e dal sesso e livelli elevati di Lp(a) (>25 mg/dl) erano meno frequenti nei soggetti più attivi fisicamente (43).

In un ulteriore piccolo studio trasversale condotto su 80 giovani pazienti affetti da diabete di tipo 1, un'attività fisica abituale di intensità intermedia era associata a livelli più bassi di Lp(a) (44).

Inoltre, alcuni studi trasversali suggeriscono che i livelli sierici di Lp(a) aumentano in risposta all'allenamento con carico intenso (2-3 ore al giorno), come la corsa a distanza o il sollevamento pesi, per diversi mesi o anni. Questi cambiamenti sono generalmente modesti, con un aumento compreso tra il 10 e il 15% (45).

In conclusione, è poco probabile che l'attività fisica influenzi i livelli plasmatici di Lp(a). Tuttavia, essendo la frequenza e l'intensità dell'attività fisica inversamente proporzionali al rischio di sviluppare malattie cardiovascolari è comunque indicato suggerire un'implementazione dell'attività fisica extra-lavorativa stessa nei soggetti con Iperlipoproteinem(a) (46).

Discussione

Sulla base dei pochi studi disponibili si conferma la nota osservazione che ha portato all'assioma della scarsa sensibilità dei livelli plasmatici di Lp(a) al variare di abitudini dietetico-comportamentali. Questo assioma ha fortemente limitato, da anni, la ricerca attiva di determinanti dietetico-comportamentali della concentrazione plasmatica di Lp(a) o di sua variazione nel tempo. Tuttavia, singolarmente, alcuni interventi sembrano ridurre i livelli plasmatici di Lp(a) di ca. il 10% e non è detto che la somma di più interventi mirati possa ottenere anche qualche risultato migliore, anche se sicuramente non additivo. Queste osservazioni, riassunte in tabella 1, sono importanti perché da un lato dovrebbero spingere la ricerca a non fossilizzarsi sull'assioma della non modificabilità dei livelli di Lp(a) (ad esclusione dell'effetto dei nuovi farmaci in via di sviluppo), ma anche perché lo spostamento dei livelli di Lp(a) verso il basso potrebbe far riclassificare la categoria di rischio dei soggetti non affetti da Iperlipoproteinemia(a) severa e ridurre l'esposizione ad un fattore di rischio che esercita comunque la sua azione dannosa long-life. In seconda analisi dobbiamo ricordare che al momento, le terapie finalizzate alla riduzione dei livelli di Lp(a) nel plasma sono efficaci ed apparente-

mente molto sicure, ma testate su (e destinate) soggetti ad alto rischio cardiovascolare con livelli molto elevati di Lp(a). In attesa di poter prescrivere questi farmaci, nei pazienti in prevenzione secondaria piccoli miglioramenti dei livelli di Lp(a) indotti da modificazioni dietetico-comportamentali potrebbero sommarsi a quelle indotte dagli inibitori di PCSK9 (47), quando indicati.

Ulteriori studi sono necessari per comprendere se determinati nutrienti o pattern dietetici possano influenzare la concentrazione plasmatica di Lp(a) e/o il rischio di sviluppare complicanze cardiovascolari in pazienti affetti da IperLp(a), specie nei pazienti in prevenzione primaria e/o che difficilmente saranno trattabili con farmaci specifici per livelli elevati ma non estremi di Lp(a) nel plasma.

In conclusione, i suggerimenti dietetico-comportamentali finalizzati alla riduzione del rischio di malattia cardiovascolare dovrebbero essere proposti a tutti i pazienti, indipendentemente dai livelli di Lp(a). In soggetti con livelli di Lp(a) non estremi, potrebbe essere utile una dieta non particolarmente restrittiva per quanto riguarda l'intake di acidi grassi saturi (in pazienti non ipercolesterolemici) accettando un minimo intake alcolico (in soggetti non sovrappeso, né affetti da ipertrigliceridemia steatosi epatica o altre manifestazioni di insulino-resistenza).

Tabella 1 – Proposta operativa di gestione del counseling dietetico-comportamentale in pazienti con Lp(a) >30 mg/dL

	LDL-C >115 mg/dL Lp(a) >30 mg/dL	Lp(a) >30 mg/dL LDL-C <target TG >150 mg/dL, Insulino-resistenza/diabete/steatosi epatica, Sovrappeso/Obesità	Solo Lp(a) >30 mg/dL
Priorità	Ottimizzazione LDL-C	Ottimizzazione quadro metabolico extra Lp(a)	Riduzione livelli di Lp(a)
Suggerimenti su stile di vita	Standard finalizzati a ridurre LDL-C e rischio CV, eventuale supporto con nutraceutici	Standard finalizzati a ridurre TG e rischio CV, eventuale supporto con nutraceutici	Standard finalizzati a ridurre rischio CV con minore pressione su grassi saturi e maggiore su riduzione carico glicemico, piccole assunzioni di vino rosso, eventuale supporto con nutraceutici

Questionario di autoapprendimento

1) La dieta ipocalorica ha un impatto positivo sui livelli di Lp(a) se:

- a) Globalmente ipocalorica
- b) Basata principalmente su restrizione carboidratica
- c) Basata principalmente su restrizione lipidica
- d) Associata a calo ponderale

2) Quale fra queste componenti lipidiche della dieta sembra associarsi a minori livelli di Lp(a):

- a) - Acidi grassi polinsaturi
- b) - Acidi grassi monoinsaturi
- c) - Acidi grassi saturi
- d) - Acidi grassi trans-insaturi

3) Il rapporto dell'intake di vino rosso coi livelli di Lp(a) è:

- a) Neutro
- b) Direttamente proporzionale
- c) Inversamente proporzionale
- d) Inversamente proporzionale per modico consumo

4) Quale fra questi nutraceutici potrebbe ridurre in modo significativo i livelli plasmatici di Lp(a)?

- a) Riso rosso fermentato
- b) Berberima
- c) Coenzima Q10
- d) Fitosteroli

5) L'attività fisica standard rispetto ai valori di Lp(a) ha effetto:

- a) Neutro
- b) Lievemente migliorativo
- c) Lievemente peggiorativo
- d) Nettamente migliorativo

*Risposte corrette:
1) b - 2) c - 3) d - 4) c - 5) b*

RIASSUNTO

La concentrazione plasmatica di Lipoproteina(a) [Lp(a)] è un fattore di rischio cardiovascolare considerato resistente a qualunque modificazione dello stile di vita. Tuttavia alcuni accorgimenti sembrano poter modificare tali livelli in modo significativo fino ad un 10% di riduzione, e quindi far riclassificare la categoria di rischio a cui appartengono i soggetti. La restrizione calorica limitatamente alla quota carboidratica, un leggero aumento della quota di grassi saturi nella dieta, l'assunzione cronica di piccole quantità di alcool nel contesto di una dieta globalmente sana e di un'attività fisica moderata potrebbero associarsi ad un effetto positivo sui livelli circolanti di Lp(a). In pazienti ad alto rischio questo effetto si potrebbe associare a quello ottenuto con gli inibitori di PCSK9, in attesa di poter utilizzare farmaci specifici per la riduzione di Lp(a). Ulteriori studi sono necessari per comprendere se determinati nutrienti o pattern dietetici possano influenzare la concentrazione plasmatica di Lp(a) e/o il rischio di sviluppare complicanze cardiovascolari in pazienti affetti da IperLp(a), specie nei pazienti in prevenzione primaria e/o che difficilmente saranno trattabili con farmaci specifici per livelli elevati ma non estremi di Lp(a) nel plasma.

Parole chiave: *Attività fisica, counseling, dieta, Lipoproteina (a).*

Bibliografia

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021; 42 (34): 3227-3337.
2. Tada H, Yamagami K, Sakata K, et al. Healthy lifestyle, lipoprotein (a) levels and the risk of coronary artery disease. *Eur J Clin Invest*. 2024; 54 (1): e14093.
3. Koschinsky ML, Kronenberg F. The long journey of lipoprotein(a) from cardiovascular curiosity to therapeutic target. *Atherosclerosis*. 2022; 349: 1-6.
4. Arsenault BJ, Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and cardiovascular and valvular diseases: A genetic epidemiological perspective. *Atherosclerosis*. 2022; 349: 7-16.
5. Singh S, Baars DP, Desai R, et al. Association between Lipoprotein (a) and risk of atrial fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis of Mendelian Randomization Studies. *Curr Probl Cardiol*. 2023; 49 (1 Pt A): 102024.
6. Amiri M, Raeesi-Dehkordi H, Verkaar AJCF, et al. Circulating lipoprotein (a) and all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2023; 38 (5): 485-499.
7. Fogacci F, Di Micoli V, Avagimyan A, et al. Assessment of Apolipoprotein(a) Isoform Size Using Phenotypic and Genotypic Methods. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (18): 3886.
8. Banach M. Lipoprotein(a): the enemy that we still don't know how to defeat. *Eur Heart J Open*. 2023; 3 (4): oead080.
9. Sukkari MH, Al-Bast B, Al Tamimi R, et al. Is there a benefit of aspirin therapy for primary prevention to reduce the risk of atherosclerotic cardiovascular disease in patients with elevated Lipoprotein (a)-A review of the evidence. *Am J Prev Cardiol*. 2023; 15: 100579.
10. Alhomoud IS, Talasaz A, Mehta A, et al. Role of lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease: A review of current and emerging therapies. *Pharmacotherapy*. 2023; 43 (10): 1051-1063.
11. Kosmas CE, Bousvarou MD, Papakonstantinou EJ, et al. Novel Pharmacological Therapies for the Management of Hyperlipoproteinemia(a). *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (17):13622.
12. Nicholls SJ, Nissen SE, Fleming C, et al. Muvalaplin, an Oral Small Molecule Inhibitor of Lipoprotein(a) Formation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023; 330 (11): 1042-1053.
13. Harb T, Ziogos E, Blumenthal RS, et al. Intra-individual variability in lipoprotein(a): the value of a repeat measure for reclassifying individuals at intermediate risk. *Eur Heart J Open*. 2024; 4 (5): oea064. doi: 10.1093/ehjopen/oea064.
14. Fogacci F, Cicero AFG, D'Addato S, et al. Brisighella Heart Study Group. Effect of spontaneous changes in dietary components and lipoprotein(a) levels: Data from the Brisighella Heart Study. *Atherosclerosis*. 2017; 262: 202-204.
15. Kiortsis DN, Tzotzas T, Giral P, et al. Changes in lipoprotein(a) levels and hormonal correlations during a weight reduction program. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2001; 11 (3): 153-157.
16. Berk KA, Yahya R, Verhoeven AJM, et al. Effect of diet-induced weight loss on lipoprotein(a) levels in obese individuals with and without type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017; 60 (6): 989-997.
17. Ebbeling CB, Knapp A, Johnson A, et al. Effects of a low-carbohydrate diet on insulin-resistant dyslipoproteinemia-a randomized controlled feeding trial. *Am J Clin Nutr*. 2022; 115 (1): 154-162.
18. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022; 43 (39): 3925-3946.
19. Jamialahmadi T, Reiner Ž, Alidadi M, et al. The Effect of Bariatric Surgery on Circulating Levels of Lipoprotein (a): A Meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2022; 2022: 8435133.
20. Wu X, Wang Y, Hu X. Association of weight loss with cardiovascular or all-cause mortality in patients with heart failure: A meta-analysis. *Int J Obes*. 2024; 48 (5): 626-634.
21. Bamberger C, Rossmeier A, Lechner K, et al. A Walnut-Enriched Diet Reduces Lipids in Healthy Caucasian Subjects, Independent of Recommended Macronutrient Replacement and Time Point of Consumption: a Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Nutrients*. 2017; 9 (10): 1097.
22. Nora CL, Zhang L, Castro RJ, et al. Effects of mixed nut consumption on LDL cholesterol, lipoprotein(a), and other cardiometabolic risk factors in overweight and obese adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2023; 33 (8): 1529-1538.
23. Loganathan R, Nagapan G, Teng KT, et al. Diets enriched with palm olein, cocoa butter, and extra virgin olive oil exhibited similar lipid response: a randomized controlled study in young healthy adults. *Nutr Res*. 2022; 105: 113-125.
24. Matveyenko A, Seid H, Kim K, et al. Association of free-living diet composition with plasma lipoprotein(a) levels in healthy adults. *Lipids Health Dis*. 2023; 22 (1): 144.
25. Müller H, Lindman AS, Blomfeldt A, et al. A diet rich in coconut oil reduces diurnal postprandial variations in circulating tissue plasminogen activator antigen and fasting lipoprotein (a) compared with a diet rich in unsaturated fat in women. *J Nutr*. 2003; 133 (11): 3422-3427.

26. Clevidence BA, Judd JT, Schaefer EJ, et al. Plasma lipoprotein (a) levels in men and women consuming diets enriched in saturated, cis-, or trans-monounsaturated fatty acids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17 (9): 1657-1661.
27. Almendingen K, Jordal O, Kierulf P, et al. Effects of partially hydrogenated fish oil, partially hydrogenated soybean oil, and butter on serum lipoproteins and Lp[a] in men. *J Lipid Res.* 1995; 36 (6): 1370-1384.
28. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, et al. American Heart Association. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation.* 2017; 136 (3): e1-e23.
29. Lichtenstein AL. Trans fatty acids and blood lipid levels, Lp(a), parameters of cholesterol metabolism, and hemostatic factors. *J Nutr Biochem.* 1998; 9: 244-248.
30. Paasilta M, Kervinen K, Rantala AO, et al. Social alcohol consumption and low Lp(a) lipoprotein concentrations in middle aged Finnish men: population based study. *BMJ.* 1998; 316 (7131): 594-595.
31. Catena C, Novello M, Dotto L, et al. Serum lipoprotein(a) concentrations and alcohol consumption in hypertension: possible relevance for cardiovascular damage. *J Hypertens.* 2003; 21 (2): 281-288.
32. Sharpe PC, McGrath LT, McClean E, et al. Effect of red wine consumption on lipoprotein (a) and other risk factors for atherosclerosis. *QJM.* 1995; 88 (2): 101-108.
33. Chiva-Blanch G, Urpi-Sarda M, Ros E, et al. Effects of red wine polyphenols and alcohol on glucose metabolism and the lipid profile: a randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2013; 32 (2): 200-206.
34. Cicero AFG, Fogacci F, Stoian AP, et al. Nutraceuticals in the Management of Dyslipidemia: Which, When, and for Whom? Could Nutraceuticals Help Low-Risk Individuals with Non-optimal Lipid Levels? *Curr Atheroscler Rep.* 2021; 23 (10): 57.
35. Serban MC, Sahebkar A, Mikhailidis DP, et al. Impact of L-carnitine on plasma lipoprotein(a) concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep.* 2016; 6: 19188.
36. Asadi M, Rahimlou M, Shishehbor F, Mansoori A. The effect of l-carnitine supplementation on lipid profile and glycaemic control in adults with cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Clin Nutr.* 2020; 39 (1): 110-122.
37. Florentin M, Elisaf MS, Rizos CV, et al. L-Carnitine/Simvastatin Reduces Lipoprotein (a) Levels Compared with Simvastatin Monotherapy: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Lipids.* 2017; 52 (1): 1-9.
38. Martelli A, Testai L, Colletti A, Cicero AFG. Coenzyme Q₁₀: Clinical Applications in Cardiovascular Diseases. *Antioxidants.* 2020; 9 (4): 341.
39. Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Stefanutti C, Pirro M. Supplementation with coenzyme Q10 reduces plasma lipoprotein(a) concentrations but not other lipid indices: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2016; 105: 198-209.
40. Sahebkar A, Katsiki N, Ward N, Reiner Ž. Flaxseed Supplementation Reduces Plasma Lipoprotein(a) Levels: A Meta-Analysis. *Altern Ther Health Med.* 2021; 27 (3): 50-53.
41. Fogacci F, Avagimyan A, Cesaro A, et al. The effect of highly bioavailable forms of curcumin on lipoprotein(a) plasma levels: a meta-analysis of randomized clinical studies. 2024; Under evaluation.
42. Sulague RM, Suan NNM, Mendoza MF, Lavie CJ. The associations between exercise and lipid biomarkers. *Prog Cardiovasc Dis.* 2022; 75: 59-68.
43. Taimela S, Viikari JS, Porkka KV, Dahlen GH. Lipoprotein (a) levels in children and young adults: the influence of physical activity. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Acta Paediatr.* 1994; 83 (12): 1258-1263.
44. Kaza M, Tsentidis C, Vlachopapadopoulou E, et al. The Role of Exercise on Cardiometabolic Profile and Body Composition in Youth with Type 1 Diabetes. *Children.* 2022; 9 (12): 1840.
45. Mackinnon LT, Hubinger LM. Effects of exercise on lipoprotein(a). *Sports Med.* 1999; 28 (1): 11-24.
46. Kazemi A, Soltani S, Aune D, et al. Leisure-time and occupational physical activity and risk of cardiovascular disease incidence: a systematic-review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2024; 21 (1): 45.
47. Yu Z, Hu L, Sun C, et al. Effect of Different Types and Dosages of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors on Lipoprotein(a) Levels: A Network Meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2023; 81 (6): 445-453.