

**CONSENSUS**

# **LIPOPROTEINA(a) E RISCHIO CARDIOVASCOLARE: UNA ROADMAP PER LA GESTIONE DEL PAZIENTE**

## **Lipoprotein(a) and cardiovascular risk: a roadmap for patient management**

**ALBERICO L. CATAPANO<sup>1,2</sup>, PASQUALE PERRONE FILARDI<sup>3</sup>,  
FABRIZIO OLIVA<sup>4</sup>, LUISA AGNELLO<sup>5</sup>, ANDREA BARAGETTI<sup>1,2</sup>,  
MARTINA BERTEOTTI<sup>6</sup>, CLAUDIO BILATO<sup>7</sup>, PAOLO CALABRÒ<sup>8,9</sup>,  
ARTURO CESARO<sup>8,9</sup>, ANNA MARIA GORI<sup>6</sup>, ROSSELLA MARCUCCI<sup>10,11</sup>,  
MARCELLO CIACCIO<sup>12,13</sup>**

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università di Milano;

<sup>2</sup> Centro per lo studio dell'aterosclerosi, IRCCS MultiMedica, Milano;

<sup>3</sup> Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi "Federico II", Napoli;

<sup>4</sup> U.O.C. Cardiologia 1-Emodinamica, Dipartimento Cardiotoracovascolare "A. De Gasperis",  
ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano;

<sup>5</sup> Istituto di Biochimica Clinica, Biologia Molecolare Clinica e Medicina Clinica di Laboratorio,  
Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica avanzata, Università degli Studi di Palermo;

<sup>6</sup> Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze;

<sup>7</sup> U.O.C. Cardiologia, Ospedali dell'Ovest Vicentino, Azienda ULSS 8 Berica, Vicenza,

<sup>8</sup> Dipartimento Cardiovascolare, U.O.C. Cardiologia Clinica, A.O.R.N. Sant'Anna  
e San Sebastiano, Caserta;

<sup>9</sup> Dipartimento di Medicina Traslationale, Università degli Studi della Campania  
"Luigi Vanvitelli", Napoli;

<sup>10</sup> Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze

<sup>11</sup> S.O.D. Malattie Aterotrombotiche, A. O. U. Careggi, Firenze;

<sup>12</sup> Istituto di Biochimica Clinica, Biologia Molecolare Clinica e Medicina Clinica di Laboratorio,  
Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica avanzata, Università degli Studi di Palermo,

<sup>13</sup> Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico  
"Paolo Giaccone", Palermo

---

*Indirizzo per la corrispondenza*

Alberico L. Catapano  
[alberico.catapano@unimi.it](mailto:alberico.catapano@unimi.it)

**SUMMARY**

Lipoprotein(a) [Lp(a)] is a plasma lipoprotein, characterized by structural elements common to low-density lipoproteins (LDL) such as apolipoprotein B-100 (apoB), but differing from them mainly due to the presence of apolipoprotein(a) [apo(a)], covalently bound to apoB.

In recent years, the interest in Lp(a) has grown considerably because numerous epidemiological, genetic, and biological evidence supports its causal role in cardiovascular disease. Its heterogeneous structural features, metabolic peculiarities, and the ability to transport biologically active and potentially pro-atherogenic, pro-inflammatory, and pro-thrombotic components make it a unique lipoprotein among those containing apoB.

Nowadays, Lp(a) is recognized as a key risk factor in cardiovascular risk assessment, due to its causal and independent role in the development of both atherosclerotic disease and aortic valve stenosis. The assessment of Lp(a), integrated with the other determinants of cardiovascular risk, is now considered unavoidable for proper clinical management and the recognition of new therapeutic targets. Consequently, the need to include Lp(a) in global cardiovascular risk assessment has emerged strongly, especially in individuals with a personal history of early or recurrent events, familial hypercholesterolemia, familial history of early events, and familial history of high Lp(a) levels.

In this guideline document, the result of collaboration between the main Italian scientific societies involved in cardiovascular disease management and laboratory medicine (SISA, SIC, ANMCO, and SIBioC), the pathogenetic role of lipoprotein(a) [Lp(a)] and the clinical relevance of its measurement are analyzed.

**Keywords:** *Lipoprotein a, low-density lipoprotein, cholesterol, cardiovascular risk, atherosclerosis.*

**Introduzione**

La lipoproteina(a) [Lp(a)] è una molecola lipoproteica circolante nel plasma, con elementi strutturali comuni alle lipoproteine a bassa densità (LDL) come l'apolipoproteina B-100 (apoB), ma che si differenzia per la presenza della apolipoproteina(a) [apo(a)], legata covalentemente tramite un ponte disolfuro alla apoB (1). Le caratteristiche uniche della Lp(a) le conferiscono proprietà sia pro-aterogene che pro-trombotiche, rendendola una molecola di particolare interesse clinico e scientifico. Sebbene la sua funzione fisiologica non sia ancora completamente chiarita, si ipotizza che Lp(a) possa essere coinvolta nella riparazione dei tessuti danneggiati, nel trasporto di colesterolo e fosfolipidi ossidati e nel mantenimento dell'integrità strutturale delle pareti vascolari (2, 3). Le concentrazioni plasmatiche di Lp(a) sono associate, indipendentemente dai livelli di colesterolo LDL e da altri fattori di rischio tradizionali, in modo continuo ad un incremento significativo del rischio cardiovascolare, in particolare per patologie ate-

rosclerotiche, come la coronaropatia precoce, l'ictus ischemico ma anche la stenosi valvolare aortica calcifica (4, 5).

Negli ultimi anni, l'interesse nei confronti della Lp(a) è cresciuto considerevolmente grazie a evidenze epidemiologiche, genetiche e biologiche che ne supportano il ruolo causale nelle malattie cardiovascolari. Di conseguenza, è emersa con forza la necessità di includere la Lp(a) nella valutazione del rischio cardiovascolare globale, soprattutto nei soggetti con storia personale di eventi precoci o ricorrenti, ipercolesterolemia familiare, familiarità per eventi precoci o familiarità per elevati livelli di Lp(a).

In questo documento di indirizzo, elaborato grazie alla collaborazione tra società scientifiche di riferimento nel panorama nazionale — SISA (Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi), SIC (Società Italiana di Cardiologia), ANMCO (Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri) e SIBioC (Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica) — viene affrontato il tema della lipoproteina(a) [Lp(a)] nella determinazione del rischio cardiovascolare e vengono indivi-

duati gli approcci metodologici migliori per la valutazione dei livelli circolanti della stessa. Non si tratta di una semplice revisione della letteratura, bensì di un documento strategico che intende fornire indicazioni operative, supportate dalle più recenti evidenze e linee guida internazionali, su aspetti essenziali della pratica clinica: l'importanza patogenetica della Lp(a) nel rischio cardiovascolare, la rilevanza della sua misurazione e, soprattutto, le modalità corrette di utilizzo del dato laboratoristico nella stratificazione del rischio.

Attraverso un'analisi critica e integrata delle conoscenze attuali, il documento risponde in maniera concreta a quesiti fondamentali per il medico clinico: quando, dove e perché misurare la Lp(a), e come interpretare in modo appropriato i valori ottenuti, con l'obiettivo ultimo di migliorare la gestione del rischio cardiovascolare residuo, ancora largamente insoddisfatto nella pratica quotidiana.

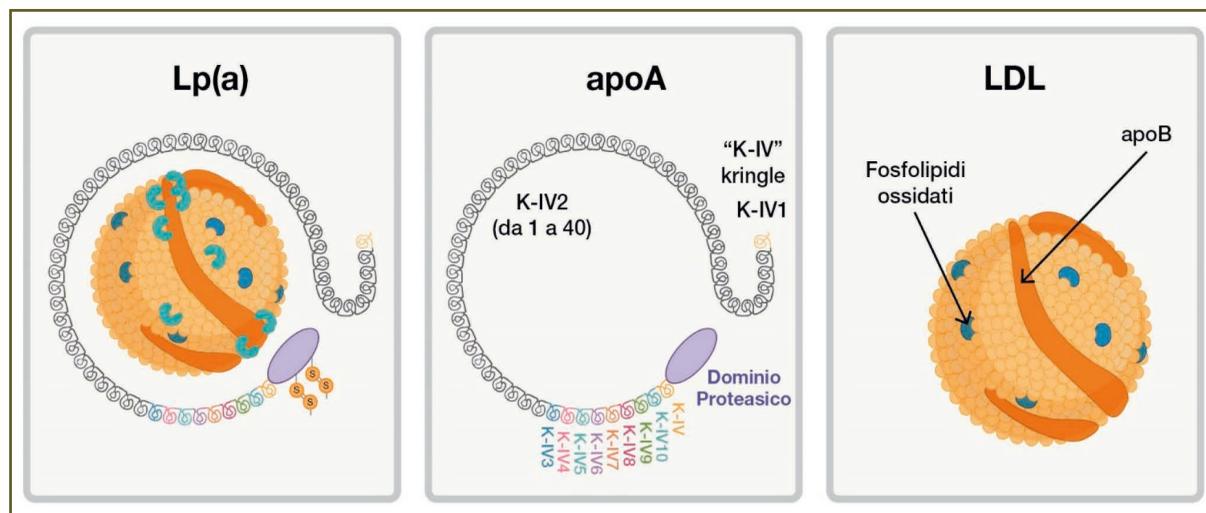
La sinergia tra società scientifiche diverse per ambiti di competenza rappresenta un valore aggiunto, garantendo una visione completa e multidisciplinare, orientata a tradurre la migliore scienza disponibile in strumenti pratici per il clinico e il laboratorista.

## I. Struttura e metabolismo della Lp(a)

La apo(a) è composta da sequenze proteiche, chiamate “kringles”, strutturalmente molto simili al plasminogeno K-IV, che si ripetono fino a 40 volte. Il termine “kringle” deriva dalla loro forma ad anello intrecciato, simile a un dolce danese, ed influenzano la funzione ed i livelli di Lp(a). In particolare, in apo(a) sono presenti vari domini kringles IV e un kringles V, seguiti da un dominio catalitico inattivo simile alla serina proteasi. I kringles IV sono suddivisi in 10 sottotipi (designate K-IV da tipo 1 a tipo 10), ma il sottotipo IV-2 è quello che si ripete più volte, in modo variabile da individuo a individuo (*Figura 1*) (1). Rispetto al plasminogeno, apo(a) non presenta la sequenza di attivazione e ha un dominio proteasico inattivo (1).

I *kringles*, dal K-IV tipo 1 al tipo 10, presentano delle proprietà strutturali ben specifiche che determinano la variabilità della struttura e dei livelli circolanti di Lp(a).

Come rappresentato nella *Figura 1*, il K-IV di tipo 2 è presente nella struttura apo(a) in un numero variabile di copie identiche, ripetute da 2 fino a 40 volte. La variabilità nel numero di ripetizioni conferma il polimorfismo del gene *LPA* che codifica per apo(a) e giustifica



**Figura 1** - Struttura e componenti principali della lipoproteina(a). Lp(a), lipoproteina (a); LDL, lipoproteina a bassa densità.

le diverse dimensioni delle molteplici isoforme di apo(a) (2-4).

Nei K-IV 7 e 8 sono presenti i siti di legame a livello della lisina, fondamentali per l'interazione non covalente tra apo(a) e ApoB. Tale interazione si aggiunge al legame disolfuro tra una cisteina presente sul kringle K-IV tipo 9 e una cisteina spaiata in posizione 4326 della struttura ApoB (2-4) (*Figura 1*).

Lipoproteina(a) è costituita dalla lipoproteina contenente l'apolipoproteina B (apoB) e apolipoproteina(a). La figura riassume, con i diversi colori, i *Kringle* (K-IV) che compongono apo(a). Il K-IV di tipo 2 (K-IV2) può ripetersi fino a 40 volte, in misura dipendente dalla struttura del gene LPA. Il doppio ponte disolfuro connette i K-IV di tipo 8 (K-IV8) e tipo 9 (K-IV9) con le sequenze ad alta affinità per la lisina presenti sulla struttura di ApoB. Il *kringle* K-IV tipo 10 è quello strutturalmente più simile al plasminogeno K-IV ed è caratterizzato dalla presenza di un sito di legame della lisina per mediare le interazioni con i residui di lisina e proteine, tra cui la fibrina (5, 6). Il sito di legame della lisina è anche essenziale per il legame con i fosfolipidi ossidati (7) ad attività pro-infiammatoria (8). I fosfolipidi ossidati (in azzurro) sono presenti principalmente nella zona di legame tra ApoA e ApoB.

A livello trascrizionale, l'espressione del gene *LPA* è regolata da molteplici fattori. Tra i fattori che regolano positivamente la trascrizione genica, si deve annoverare il recettore per gli estrogeni (ER- $\alpha$ ) attivato dall'estradiole che riconosce e si lega ad una regione *enhancer* estrogeno-dipendente (ERE) di 26 kb presente nel promotore del gene (9). Tra i fattori regolatori negativi sono stati identificati HNF1A (10), HNF3A (FOXA1) e GATA4 (11). Anche *Farnesoid X receptor* (FXR), implicato nel metabolismo biliare, può regolare negativamente l'espressione del gene *LPA* legando DR-1 *control element* localizzato nella regione -826 del gene LPA (12). Sono noti anche fattori coinvolti nei meccanismi infiammatori

che possono favorire l'espressione di *LPA*, tra i quali interleuchina 6 (IL-6), oppure inibirli, come *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ) o il *Transforming Growth Factor beta* (TGF- $\beta$ ) (13).

Una volta trascritto il gene e sintetizzata la proteina, apo(a) è sottoposta a molteplici modificazioni post-traduzionali che ne regolano la secrezione. La N-glicosilazione e l'inibizione di proteasi avvengono nel passaggio della lipoproteina contenente apoB dal reticolo endoplasmatico al complesso Golgi; la calnexina agisce da chaperone di apo(a) nel reticolo endoplasmatico e ne previene la degradazione. I processi di lipidazione della Lp(a) sono comuni a quelli di tutte le alte lipoproteine contenenti apoB.

Nel passaggio dal reticolo endoplasmatico all'apparato di Golgi, la variabilità strutturale del K-IV tipo 2 determina una maggiore o minore possibilità di apo(a) di procedere nelle fasi di assemblaggio con la lipoproteina contenente apoB ed evitare il trasferimento al sistema proteasomale (14): un numero elevato di ripetizioni di K-IV tipo 2 determina un aumento del peso molecolare di apo(a) e una maggiore suscettibilità alla degradazione mediata da proteasoma, rispetto ad un numero minore di ripetizioni che produce una proteina dal peso molecolare inferiore e soggetta ad una minore degradazione (15, 16). I meccanismi regolatori alla base della degradazione di apo(a) non sono ancora stati descritti completamente, ma sono sicuramente determinanti per comprendere l'impatto del determinismo genetico sui livelli plasmatici di Lp(a).

In circolo, come tutte le altre lipoproteine contenenti apoB, Lp(a) può legarsi al recettore per le LDL (LDLR) (17) ed ai suoi recettori omologhi e non omologhi (recettore per le lipoproteine bassa densità molto bassa (VLDL) (18), LRP1-LDL *receptor related protein 1* (LRP1) (19), recettore 1 dell'asialoglicoproteina (ASGR1) (20), recettore scavenger di classe B e tipo 1 (SR-B1)) (20, 21) e recettore del plasminogeno. Inoltre, vi è evidenza

che Lp(a) possa legarsi ad altrettanti recettori coinvolti in meccanismi infiammatori, tra cui Cluster of Differentiation 36 (CD36) e Toll-Like Receptors (TLRs) (22).

Negli studi di cinetica, utilizzando Lp(a) isolata da donatori umani e iniettata in diversi modelli murini (che fisiologicamente non producono Lp(a)) defettivi in omozigosi per il recettore LDLR, defettivi per ApoE o trattati con specifiche glicoproteine per saturare ASGR1, l'eliminazione epatica di Lp(a) era comparabile con quella dei modelli *wild-type*, suggerendo un contributo, anche minimo, di questi tre recettori nel catabolismo epatico di Lp(a) (23). Anche nell'uomo, studi su famiglie con apolipoproteina B familiare difettosa o ipercolesterolemia familiare (FH) eterozigote hanno dimostrato che mutazioni nell'apolipoproteina B e nel gene LDL-R possono influenzare le concentrazioni plasmatiche di Lp(a) (24).

Lp(a) è stata proposta anche come ligando non competitivo con il plasminogeno per il *plasminogen receptor* (KT) (PlgRKT) (14, 16), il che potrebbe parzialmente aiutare a comprendere ulteriori vie cataboliche, indipendenti da quelle di altre lipoproteine contenenti apoB. In ogni caso, indipendentemente da quale sia il recettore, ad oggi non è completamente chiaro il meccanismo di catabolismo di Lp(a) e di apo(a), una volta internalizzate a livello epatico.

## 2. Ruolo fisiopatologico della Lp(a)

La funzione fisiologica della Lp(a) non è ancora stata del tutto chiarita, ma sono state formulate alcune ipotesi (25).

Si ritiene che la Lp(a) possa contribuire alla riparazione dei tessuti e alla guarigione delle ferite grazie alla struttura simile a quella del plasminogeno che permetterebbe alla Lp(a) di interagire con la fibrina e facilitare il rimodellamento dei tessuti dopo un danno (25). A supporto di questa possibilità uno studio recente ha evidenziato come alti livelli di Lp(a) associati alla presenza di fosfolipidi os-

sidati siano anche coinvolti nella formazione del cheloide (26).

Come le altre lipoproteine, anche la Lp(a) potrebbe avere un ruolo nel trasporto del colesterolo e dei fosfolipidi, contribuendo alla riparazione e al mantenimento della struttura dei vasi sanguigni. Si ipotizza, inoltre, che la Lp(a) possa avere una funzione nel sistema immunitario, aiutando nella difesa contro agenti patogeni e regolando le risposte infiammatorie (27, 28).

Oltre queste potenziali attività fisiologiche, la Lp(a) è riconosciuta come un fattore di rischio significativo e indipendente per le malattie cardiovascolari, inclusa l'aterosclerosi e la stenosi valvolare aortica (27, 29). Questa relazione è stata confermata in studi epidemiologici, genetici, di randomizzazione mendeliana e metanalisi (29-31).

Come descritto nella sezione precedente, apo(a) presenta un'elevata omologia con il plasminogeno (32-34) facendo inizialmente ipotizzare un ruolo di Lp(a) nei processi di attivazione piastrinica e aterotrombosi (35). Se i primi studi in vitro hanno mostrato che Lp(a) potesse accelerare il fenomeno trombotico e rallentare la lisi del coagulo (36), inibendo l'attivazione del plasminogeno (37), studi osservazionali e genetici successivi hanno messo in discussione la rilevanza clinica di tali proprietà pro-trombotiche e antifibrinolitiche (38, 39). È emerso, piuttosto, un ruolo della Lp(a) nello sviluppo di malattia cardiovascolare su base ischemica e aterosclerosi (40). Lp(a) sembra avere sia una maggiore propensione all'ossidazione a trasportare fosfolipidi ossidati e sia rimossa in maniera significativa attraverso l'azione scavenger dei macrofagi rispetto alle altre lipoproteine contenenti apoB (41) che un ruolo nell'attivazione infiammatoria dei monociti che infiltrano la placca aterosclerotica (42, 43). Si deve ricordare, infine, l'importanza della Lp(a) nella formazione e progressione di stenosi valvolare e sopra-valvolare aortica su base calcifica.

### *Meccanismi pro-aterogeni*

Lp(a) svolge un ruolo cruciale nella promozione dell'aterosclerosi attraverso la sua capacità di trasportare colesterolo esteri e fosfolipidi ossidati. Questi ultimi sono potenti agenti infiammatori che stimolano le cellule endoteliali a esprimere molecole di adesione, come VCAM-1 e selectine, facilitando l'adesione dei leucociti e la migrazione nelle pareti vascolari (44, 45). L'accumulo di queste cellule a livello vasale porta alla formazione di placche aterosclerotiche vulnerabili, aumentando il rischio di eventi cardiovascolari acuti (46).

L'interazione della Lp(a) con i macrofagi promuove, inoltre, la formazione di cellule schiumose: i macrofagi inglobano Lp(a) e rilasciano citochine pro-infiammatorie, amplificando l'infiammazione locale e l'accumulo lipidico. Questo processo contribuisce alla progressione dell'aterosclerosi e alla stabilità precaria delle placche (39, 44).

### *Proprietà pro-infiammatorie*

La struttura dell'apo(a) conferisce a Lp(a) proprietà infiammatorie specifiche (8). Nonostante le similitudini strutturali con il plasminogeno, la Lp(a) sembra essere in grado di ostacolare il normale processo di dissoluzione dei coaguli, generando un ambiente pro-infiammatorio e favorendo la persistenza dell'infiammazione vascolare (47, 48).

I fosfolipidi ossidati trasportati da Lp(a) stimolano la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e l'attivazione di percorsi infiammatori mediati da citochine, contribuendo ulteriormente alla disfunzione endoteliale (47, 49).

### *Ruolo pro-trombotico*

Apo(a) sembra potere competere con il plasminogeno per il legame alla fibrina, interferendo con la formazione di plasmina e il processo di fibrinolisi. Tale inibizione si pensa possa favorire la stabilità dei coaguli e il rischio di trombosi, soprattutto in presenza di altri fattori

di rischio cardiovascolare (50). Lp(a), inoltre regola positivamente l'espressione dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1 (PAI-1) che sembra contribuire alla riduzione della degradazione dei coaguli e favorire l'insorgenza di un ambiente protrombotico (38).

Le proprietà fisiopatologiche della Lp(a), inclusi i suoi effetti pro-aterogeni, pro-infiammatori e pro-trombotici, ne fanno un fattore di rischio chiave per lo sviluppo e la progressione delle malattie cardiovascolari, un indicatore critico per la stratificazione del rischio cardiovascolare e un potenziale bersaglio per future strategie terapeutiche, attualmente in fase di sviluppo (39).

## **3. Ruolo della Lp(a) come fattore causale di rischio indipendente, geneticamente determinato per le patologie cardiovascolari**

### *Evidenze epidemiologiche*

La Lp(a) è ampiamente riconosciuta come un fattore di rischio cardiovascolare indipendente e geneticamente determinato. Evidenze epidemiologiche mostrano che livelli di Lp(a) >50 mg/dL (125 nmol/L) sono associati a un rischio significativamente aumentato di eventi cardiovascolari (30). Una metanalisi della "Emerging Risk Factors Collaboration" su 24 studi di coorte ha evidenziato che i tassi di malattia coronarica nei terzili superiore e inferiore di Lp(a) erano rispettivamente di 5,6 (intervallo di confidenza [CI] al 95%, 5,4-5,9) per 1000 persone-anno e 4,4 (CI al 95%, 4,2-4,6) per 1000 persone-anno. Il rapporto di rischio aggiustato solo per età e sesso, era di 1,16 (CI al 95%, 1,11-1,22) per una concentrazione di Lp(a) 3,5 volte superiore (ovvero, per 1 deviazione standard) (51). Un aumento dei livelli di Lp(a) di 40 mg/dL (100 nmol/L) è correlato a un incremento del rischio di eventi cardiovascolari del 35% (39). Questi dati rafforzano l'importanza di considerare Lp(a) un fattore di rischio chiave nella valutazione del rischio cardiovascolare.

Le principali Società Scientifiche internazionali, come l'European Atherosclerosis Society (EAS) e l'American Heart Association (AHA), riconoscevano il valore soglia di 50 mg/dL (125 nmol/L) per identificare un rischio cardiovascolare elevato (39).

Questo valore merita una approfondita rivalutazione alla luce delle evidenze consolidate che indicano una relazione di tipo continuo tra la concentrazione plasmatica di lipoproteina(a) [Lp(a)] e il rischio assoluto di malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD). È ormai evidente che il rischio cardiovascolare associato alla Lp(a) non si configura come un fenomeno soglia, bensì come un gradiente progressivo in cui ogni incremento dei livelli plasmatici si traduce in un aumento proporzionale del rischio, modulato dall'interazione con altri fattori di rischio tradizionali e non tradizionali.

Sebbene l'adozione di valori di cut-off rappresenti un supporto utile nella pratica clinica per individuare pazienti ad elevato rischio e facilitare decisioni operative, è necessario sottolineare che tale approccio non restituisce appieno la complessità patogenetica della Lp(a). In particolare, l'utilizzo di soglie discrete rischia di sottostimare l'impatto complessivo di Lp(a) sul rischio cardiovascolare quando essa agisce in sinergia con altri determinanti, quali ipercolesterolemia, diabete mellito, ipertensione arteriosa, insufficienza renale cronica e condizioni infiammatorie croniche.

Numerosi studi, supportati da analisi genetiche e da metanalisi prospettiche, hanno dimostrato che negli individui con livelli di Lp(a) superiori a 180 mg/dL (450 nmol/L) il rischio cumulativo di eventi cardiovascolari nel corso della vita è comparabile a quello osservato nei soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote (52). Tali dati rafforzano la necessità di considerare la Lp(a) non solo come un fattore di rischio isolato, ma come un modulatore amplificatore del rischio globale, capace di modificare significativamente il profilo di rischio individuale.

In questo contesto, emerge l'urgenza di superare una visione dicotomica del rischio associato alla Lp(a) e di favorire l'adozione di modelli di stratificazione dinamici e integrati, che tengano conto del rischio complessivo e dell'interazione tra molteplici determinanti. Tale approccio è coerente con quanto indicato nelle più recenti linee guida internazionali (ESC/EAS), che sottolineano l'importanza di una valutazione olistica e continua del rischio cardiovascolare.

Promuovere un'integrazione più sofisticata della Lp(a) nei sistemi di stratificazione del rischio non solo rappresenta un importante avanzamento scientifico, ma contribuisce anche a migliorare la precisione e l'efficacia degli interventi preventivi e terapeutici, favorendo l'obiettivo ultimo di una medicina sempre più personalizzata e basata sulla reale esposizione al rischio.

Risulta, quindi, importante misurare i livelli di Lp(a) come parte della valutazione del rischio cardiovascolare, dato che concentrazioni elevate sono correlate a un incremento del rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica e stenosi valvolare aortica calcifica (CAVS), indipendentemente dagli altri fattori di rischio lipidici e metabolici.

Per quanto riguarda la CAVS, studi recenti hanno dimostrato come livelli elevati di Lp(a) predicano un elevato rischio di CAVS e progressione della malattia (52). L'aumento del rischio di sviluppare CAVS è legato alla capacità di Lp(a) di trasportare fosfolipidi ossidati, che contribuiscono alla calcificazione valvolare e all'infiammazione della valvola aortica (39). In pazienti con Lp(a) elevata, il rischio di progressione della stenosi valvolare è più alto rispetto a coloro che hanno livelli normali, indicando Lp(a) come un predittore indipendente di CAVS e un potenziale target per future terapie.

#### *Variabilità genetica della Lp(a) associata al rischio cardiovascolare*

Le concentrazioni plasmatiche individuali di Lp(a) sono prevalentemente ereditabili.

Circa il 90% della variabilità dei livelli di Lp(a), infatti, è determinata da cambiamenti nella sequenza del gene che codifica per apo(a) e circa il 70% della variabilità interindividuale è spiegata dal numero di ripetizioni di *Kringle IV* tipo 2 - come descritto nella sezione 1, esiste una relazione inversa tra le dimensioni dell'isoforma di apo(a) e i livelli plasmatici di Lp(a) (31, 39, 53).

In aggiunta al determinismo genetico dettato dal *kringle* K-IV tipo 2, nel corso dell'evoluzione sono emersi numerosi polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) nel gene che codifica per apo(a), che ne modificano significativamente i livelli plasmatici di Lp(a) in funzione dell'etnia (39, 54). Nel Dallas Heart Study, sei SNP nel locus genico codificante per apo(a) (rs3798220, rs10455872, rs9457951, rs1801693, rs41272110, G+1/inKIV-8A) sono stati sufficienti per spiegare la maggior parte della variabilità nei livelli di Lp(a), indipendentemente dal numero di ripetizioni di *Kringle IV* tipo 2 (39, 55), con una diversa distribuzione tra individui bianchi, neri o ispanici (55, 56).

Sebbene alcuni di essi siano in *linkage disequilibrium* con la variante del numero di copie KIVII, sono stati identificati SNPs indipendentemente associati sia a livelli alti che bassi di Lp(a) (22). Oltre il locus del gene LPA, l'allele APOE  $\epsilon$ 2 è stato associato a livelli più bassi di Lp(a), spiegando circa lo 0,5% della variazione della concentrazione di Lp(a). Recenti studi di associazione GWAS hanno messo in evidenza una relazione tra i livelli di Lp(a) ed il gene APOH36, che codifica per la  $\beta$ 2-glicoproteina 1, la quale è associata a PCSK9 ed interagisce con apo(a) KIVII (57).

#### *Significato dei livelli di Lp(a) come fattore di rischio cardiovascolare*

Tutti gli studi epidemiologici e genetici sono concordi nel concludere che elevati livelli di Lp(a) aumentino il rischio di malattie cardiovascolari aterosclerotiche e di stenosi della valvola aortica, in modo simile alle altre

lipoproteine contenenti apoB (38, 39, 58-64). Tuttavia, aumentati livelli plasmatici di Lp(a) sono maggiormente associati al rischio di sviluppare un infarto del miocardio che stenosi della valvola aortica o ictus ischemico (30, 51, 65, 66). Inoltre, se da una parte le varianti geniche che aumentano i livelli plasmatici di Lp(a) risultano in un aumentato rischio di eventi cardiovascolari maggiori, dall'altra parte, varianti geniche che riducono i livelli plasmatici di Lp(a) (come per esempio alcune forme di splicing, tra cui la 4733 G>A, KIV-2.2 -11G>A e la 4925G>A, KIV-2.2 +0G>A), ancorché meno frequenti nella popolazione, determinano una significativa protezione e un ridotto rischio per tutta la vita (67), supportando ulteriormente la causalità tra i livelli di Lp(a) e la fisiopatologia della malattia aterosclerotica.

La genetica fornisce un'altra importante informazione in merito alla considerazione e all'utilizzo clinico di Lp(a) come fattore di rischio. Infatti, la relazione tra i livelli plasmatici di Lp(a), determinati geneticamente, e il rischio di sviluppare un primo evento cardiovascolare è lineare in un ampio intervallo compreso tra 50 e 300 mg/dL (125-700 nmol/L), in tutte le coorti di prevenzione primaria in cui è stato valutato (38, 59, 68, 69), mentre l'associazione tra gli stessi livelli e il rischio di recidiva di un secondo evento raggiunge un *plateau* tra 150 e 300 mg/dL (125-700 nmol/L) (68).

Queste osservazioni rafforzano la necessità di considerare i livelli di Lp(a) a qualsiasi livello di rischio cardiovascolare, e specialmente nei pazienti che sono già esposti ad altri fattori di rischio (70), ma richiamano anche l'attenzione sull'identificazione di un "valore soglia". Le nostre società scientifiche hanno proposto un valore soglia di 50 mg/dL (125 nmol/L) come indicativo di un aumentato rischio di eventi cardiovascolari nell'arco di dieci anni (22, 62). Tuttavia, è importante sottolineare che tale valore, pur utile nella pratica clinica per orientare la gestione del rischio, non riflette pienamente la natura continua del rischio

associato alla lipoproteina(a) né la complessa interazione tra Lp(a) e gli altri fattori di rischio cardiovascolare. Numerose evidenze scientifiche dimostrano infatti che il rischio cresce progressivamente con l'aumento dei livelli di Lp(a), senza una soglia precisa, e che tale rischio è ulteriormente amplificato dalla presenza concomitante di altri determinanti clinici. In particolare, individui con livelli di Lp(a) >180 mg/dL (450 nmol/L) presentano un rischio cardiovascolare cumulativo sovrapponibile a quello osservato nei pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote (52). Pertanto, la sola misurazione di Lp(a) potrebbe non essere sufficiente per una valutazione accurata del rischio cardiovascolare. Risulta più appropriato adottare un approccio integrato, che combini il valore di Lp(a) con la storia clinica personale e l'esposizione ai principali fattori di rischio, secondo quanto suggerito dalle più recenti linee guida internazionali (39).

#### 4. La misurazione della Lp(a) e i livelli di riferimento: aspetti metodologici

##### *Fase pre-analitica*

**Prelievo:** per la misurazione della Lp(a) non è richiesto il digiuno (71). Non sono state riportate, infatti, variazioni significative dei livelli di Lp(a) da 1 a 6 ore dopo i pasti (38, 72). La Lp(a) può essere misurata nel plasma o nel siero ma è stato riportato che i valori di diversi lipidi, inclusi Lp(a), sono più bassi nel plasma rispetto al siero. Si raccomanda, quindi, di porre attenzione alla matrice biologica indicata per il dosaggio della Lp(a) e non usare in modo intercambiabile plasma e siero.

**Centrifugazione:** il campione di sangue intero dovrebbe essere centrifugato a 1500 g per 15 minuti a 4°C.

**Conservazione:** dopo la centrifugazione, nel caso in cui i campioni non vengano processati subito, possono essere conservati a 2°-8°C, se analizzati entro 8 ore dal prelievo; a -70°C, se

analizzati entro 48 ore. La conservazione a lungo termine, per periodi superiori a 24 mesi, a -80°C o a -20°C, può determinare cambiamenti significativi nei livelli di Lp(a), con una diminuzione media del 7% e del 13%, rispettivamente (38), soprattutto per le isoforme più piccole (73). È fortemente raccomandato scongelare i campioni una sola volta, in quanto lo scongelamento/congelamento ripetuto comporta una diminuzione significativa della concentrazione di Lp(a), con un impatto superiore sui campioni conservati a -20°C rispetto a -80°C.

##### *Fase analitica*

Il dosaggio dei livelli di Lp(a) presenta numerose criticità dovute soprattutto alla composizione della Lp(a) stessa. La struttura con elevata eterogeneità dimensionale, l'associazione covalente di apolipoproteina(a) con apolipoproteina(B) e l'elevata omologia fra apo(a) e plasminogeno costituiscono una sfida per lo sviluppo di test che consentano una misura accurata della Lp(a).

Il test ideale per la determinazione della Lp(a) dovrebbe utilizzare un anticorpo specifico per l'analita da misurare e l'analita da misurare nel campione dovrebbe avere le stesse caratteristiche strutturali dell'analita nel calibratore del saggio per ottenere lo stesso grado di immunoreattività per particella.

Gli aspetti principali della misurazione della Lp(a) riguardano la sensibilità alle isoforme del KIV tipo 2 dei sistemi di misurazione ed i calibratori utilizzati dal saggio.

L'utilizzo di anticorpi diretti contro un motivo ripetitivo della proteina apo(a) (*isoform-sensitive*) comporta un bias di misurazione: le concentrazioni sieriche di piccole isoforme con un numero ridotto di ripetizioni KIV tipo 2, che di solito sono associate a livelli elevati, sono sottostimate, mentre le concentrazioni sieriche di grandi isoforme con un numero elevato di ripetizioni KIV, che di solito sono associate a livelli bassi, sono sovrastimate. Il bias relativo può diventare piuttosto elevato,

con una sovrastima del 25-35% nei portatori di grandi isoforme, mentre quello per la maggior parte dei portatori di piccole isoforme è di circa il 10%, che si traduce in meno di 5-10 nmol/L. Tuttavia, in entrambi i casi esistono eccezioni in cui il bias assoluto può essere piuttosto elevato. Ad esempio, è stata osservata una sottostima relativa della Lp(a) del 30-35% per gli individui con 15 e 16 ripetizioni KIV, che si traduce in una sottostima assoluta di 35-45 nmol/L, che può modificare la classe di rischio di questi pazienti.

Un approccio per evitare questo bias prevede l'impiego di un test immunologico non commerciale sviluppato dal Northwest Lipid Metabolism and Diabetes Research Laboratories (NLMDRL) di Seattle che utilizza un anticorpo specifico diretto contro un epitopo unico nel KIV type 9: ciascuna particella di Lp(a) viene riconosciuta una sola volta e il rapporto in nmol/L può essere eseguito senza alcun dubbio. Pertanto, questo test è considerato un metodo di riferimento consolidato (74).

Un altro approccio che evita la sensibilità del test alle isoforme della Lp(a) utilizza un anticorpo diretto contro l'apoB della Lp(a), poiché ogni molecola di Lp(a) contiene solo una molecola di apoB. Questo approccio è applicabile con un saggio ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) in cui un anticorpo diretto contro l'apo(a) è legato alla piastra ELISA che cattura la particella di Lp(a); per il rilevamento viene utilizzato un secondo anticorpo diretto contro l'apoB. Poiché la Lp(a) contiene una sola molecola di apoB, ogni particella di Lp(a) viene riconosciuta una sola volta, consentendo una misurazione molare della Lp(a), non è possibile, tuttavia, distinguere apo(a) "libera" e apo(a) non legata alle LDL (75).

Un ulteriore aspetto importante per l'accuratezza della determinazione dei livelli di Lp(a) è il calibratore che viene utilizzato dai differenti saggi. Se il calibratore ha impostato un valore errato, tutti i campioni misurati verranno sistematicamente sovrastimati o sottostimati.

Nel 1999, è stato creato uno standard di riferimento primario (IFCCPRM1) (76), che è diventato la base per lo standard di riferimento secondario (WHO/IFCC SRM-2B) (77), costituito da un pool di sieri provenienti da 17 donatori e utilizzato per la calibrazione dei test dalle aziende diagnostiche. La concentrazione di Lp(a) nell'SRM-2B è stata assegnata con un metodo ELISA che utilizza un anticorpo monoclonale diretto verso un epitopo unico situato nella KIV di tipo 9, senza reattività con la regione KIV-2 dell'apo(a), rendendo questo metodo insensibile alla variabilità delle dimensioni dell'apo(a).

Tuttavia, il prossimo esaurimento delle scorte di questo materiale di riferimento ha spinto i ricercatori a preparare un materiale di riferimento ottimale e più ampiamente disponibile utilizzando la spettrometria di massa (71, 78).

Attualmente, per calibrare i diversi strumenti, si utilizzano cinque standard indipendenti con valori che vanno da bassi ad alti delle isoforme di apo(a), invece di diluizioni seriali di un singolo standard con livelli elevati di Lp(a).

#### *Metodi di determinazione della Lipoproteina (a)*

La Lp(a) è misurata principalmente con metodi immunochimici che si basano sulla rilevazione della componente apo(a). Come riportato precedentemente, uno dei problemi nella quantificazione della Lp(a) deriva dal polimorfismo dimensionale dell'apo(a).

I principali metodi di determinazione dei livelli circolanti di Lp(a) con le loro caratteristiche sono mostrati nella *Tabella 1*.

Differenti test ELISA per la determinazione della Lp(a) sono stati sviluppati a partire dal 1985. Tuttavia, il test con le migliori caratteristiche e performance risulta essere quello sviluppato da Marcovina et al.: si tratta di un test ELISA indipendente dalla isoforma, che fornisce valori in moli/l ed è considerato il gold standard su cui è stato preparato lo standard di riferimento SRM-2B (74).

Il gold standard ELISA ha mostrato un'ot-

tima relazione lineare con la spettrometria di massa (LC-MS/MS) su una serie di 64 campioni con isoforme di apo(a) ben caratterizzate e un'eccellente concordanza con il valore del materiale di riferimento secondario WHO/IFCC SRM-2B, ovvero  $104,7 \pm 8,4$  nmol/L rispetto al valore assegnato di 107 nmol/L. Il metodo ELISA gold-standard non è disponibile in commercio.

Metodi alternativi all'ELISA gold-standard si basano sul principio dell'immunoturbidimetria e della nefelometria.

I metodi immunoturbidimetrici utilizzano curve di calibrazione a cinque punti costruite con cinque standard liofilizzati diversi con valori che vanno da bassi ad alti delle isoforme

di apo(a) e hanno dimostrato una concordanza con il test ELISA gold standard (79).

I test immunonefelometrici, invece, utilizzano una curva di calibrazione a cinque punti generata da diluizioni seriali di un singolo standard di Lp(a), fornendo i valori di calibrazione della Lp(a) in mg/dL e in nmol/L: questo riduce la concordanza con il test ELISA di riferimento (80).

Un recente lavoro ha confrontato le performance di cinque test disponibili in commercio (immunoturbidimetrici e nefelometrici) in 144 campioni di siero (81) confrontati con il test immunoturbidimetrico di riferimento validato in precedenza (Denka Seiken): i test utilizzavano calibratori differenti e hanno dato risultati

**Tabella 1** - Principali metodi immunologici per la determinazione dei livelli di Lp(a) commercialmente disponibili.

Nome Kit (ditta Produttrice)	Calibratore singolo vs calibratori indipendenti	Unità di misura	Materiale di riferimento	Anticorpo di rilevamento
<b>Test in Immunonefelometria</b>				
Siemens N Latex (Siemens)	Diluizioni seriali di un singolo calibratore	10-100 (mg/dL)	Standard interno	Ab policlonale di coniglio
LPAX (Beckman)	5 Calibratori indipendenti	2-128 (mg/dL)	Non specificato	Ab policlonale di coniglio
<b>Test in Immunoturbidimetria</b>				
Lp(a)-Latex SEIKEN (Denka Seiken)	5 Calibratori indipendenti e contenenti specifiche isoforme di apo(a)	nmol/L o 3-90 mg/dL	WHO/IFCC SRM-2B	Ab policlonale di coniglio
TinaQuant Lipoprotein(a) Gen.2 (Roche) (Beckman)	5 Calibratori indipendenti	7-240 nmol/L	WHO/IFCC SRM-2B	Ab policlonale di coniglio
Lipoprotein(a) Assay (Randox)	5 Calibratori indipendenti Licenza da Denka	nmol/L o 3-90 mg/dL	WHO/IFCC SRM-2B	Ab policlonale di coniglio
Abbott Alinity c Lp(a) (Abbot)	5 Calibratori indipendenti	3,1-90 mg/dL	In-house Reference Material	Ab policlonale di coniglio
ADVIA Chemistry Lipoprotein(a) (Siemens)	5 Calibratori indipendenti	10-85 mg/dL	Standard interni	Ab policlonale di coniglio
Lipoprotein(a) (Erba Mannheim)	Diluizioni seriali di un singolo calibratore	6-260 nmol/L	Non specificato	Ab policlonale di coniglio
DiaSys 21 FS (DiaSys)	5 Calibratori indipendenti	6-260 nmol/L	WHO/IFCC SRM-2B	Ab policlonale di coniglio
Lipoprotein(a) assay (Diazyme)	5 Calibratori indipendenti	5,4-100 mg/dL	Dichiarazione di equivalenza con Denka assay	Ab policlonale di coniglio

significativamente differenti nel range di concentrazioni clinicamente rilevanti. Un ulteriore lavoro ha confrontato metodi immunoturbidimetrici basati su massa (Randox) o molarità (Roche), dimostrando come questi test fossero intercambiabili nella misurazione di Lp(a) (82). Sono stati recentemente descritti anche metodi immunoturbidimetrici latex che forniscono risultati in tempi rapidi ed in maniera automatizzata, potenzialmente utilizzabili nella valutazione clinica di routine (83).

Un altro metodo di riferimento si basa sulla cromatografia liquida mirata con spettrometria di massa tandem (LC-MS/MS), che esegue una misurazione di un peptide specifico per l'analita di interesse. È il metodo di scelta per la standardizzazione dei biomarcatori, ma non è attualmente disponibile nella routine dei laboratori clinici.

In conclusione, tutti i metodi di dosaggio dovrebbero esprimere i livelli in nmol/L. Il metodo di dosaggio gold standard è un ELISA non disponibile in commercio. Tra i test disponibili, quelli che danno i risultati migliori sono gli immunoturbidimetrici che utilizzano curve di calibrazione costruite con cinque standard diversi (per valori bassi ed alti delle isoforme).

La estrema variabilità dei risultati ottenuti con gli altri metodi disponibili in commercio rende necessari ulteriori studi di confronto con la metodica gold standard e una particolare attenzione da parte dei clinici rispetto al tipo di metodica utilizzata nella popolazione in esame.

#### *Fase post-analitica*

In Medicina di Laboratorio, la fase post-analitica è estremamente importante perché rappresenta l'interfaccia tra il laboratorio, la clinica ed il paziente. È fondamentale fornire ai clinici ed al paziente gli strumenti per interpretare in modo appropriato il dato di laboratorio. Pertanto, la definizione degli intervalli di riferimento, dei valori soglia, e delle variabili biologiche che possono influenzare i livelli di

un fattore di rischio rappresentano step fondamentali per introdurlo nella pratica clinica.

Innanzitutto, è importante definire l'unità di misura della Lp(a). La concentrazione plasmatica di Lp(a) può essere espressa in milligrammi per decilitro (mg/dL), che indica la massa delle particelle di Lp(a) per volume, non tenendo conto dell'elevata variabilità della massa di Lp(a), oppure in nanomoli per litro (nmol/L), che indica il numero effettivo di particelle di Lp(a) per volume e rappresenta, quindi, l'unità di misura più appropriata. La conversione tra le due unità di misura non è lineare e varia a seconda della composizione della particella. Questa discrepanza rende complessa la standardizzazione dei livelli e può portare a errori interpretativi, se non si tiene conto delle unità utilizzate. Pertanto, si raccomanda di non eseguire la conversione tra le due unità di misura. Tuttavia, nella pratica clinica, per trasformare approssimativamente i mg/dL in nmol/L, si può utilizzare un fattore di conversione di  $\times 2,25$ ; viceversa, per convertire nmol/L in mg/dL, è possibile moltiplicare il valore in mg/dL per 0,4 (84). Questo è attualmente accettato anche dal Consensus Statement della Società Europea di Aterosclerosi (EAS) (39).

I valori di Lp(a) dovrebbero essere interpretati come segue:

- $< 75$  nmol/L ( $\approx 30$  mg/dL)  $\rightarrow$  rischio basso;
- $75 - 125$  nmol/L ( $\approx 30 - 50$  mg/dL)  $\rightarrow$  rischio intermedio (zona grigia);
- $> 125$  nmol/L ( $\approx 50$  mg/dL)  $\rightarrow$  rischio elevato.

La concentrazione plasmatica di Lp(a) mostra un'ampia variabilità interindividuale nella popolazione generale, con valori che variano da  $< 1$  mg/dL (2 nmol/L) a  $> 1000$  mg/dL (2000 nmol/L) (85) ma una bassa variabilità intra-individuale. In particolare, i livelli riscontrati in età adulta vengono raggiunti entro i 2 anni di età e restano stabili nel corso della vita dei soggetti di sesso maschile, mentre nei soggetti di sesso femminile tendono ad aumentare dopo la menopausa. I fattori che influenzano i livelli circolanti

di Lp(a) sono la genetica, l'etnia, la funzionalità renale, la funzionalità epatica, lo stato infiammatorio ed alterazioni ormonali (*Figura 2*).

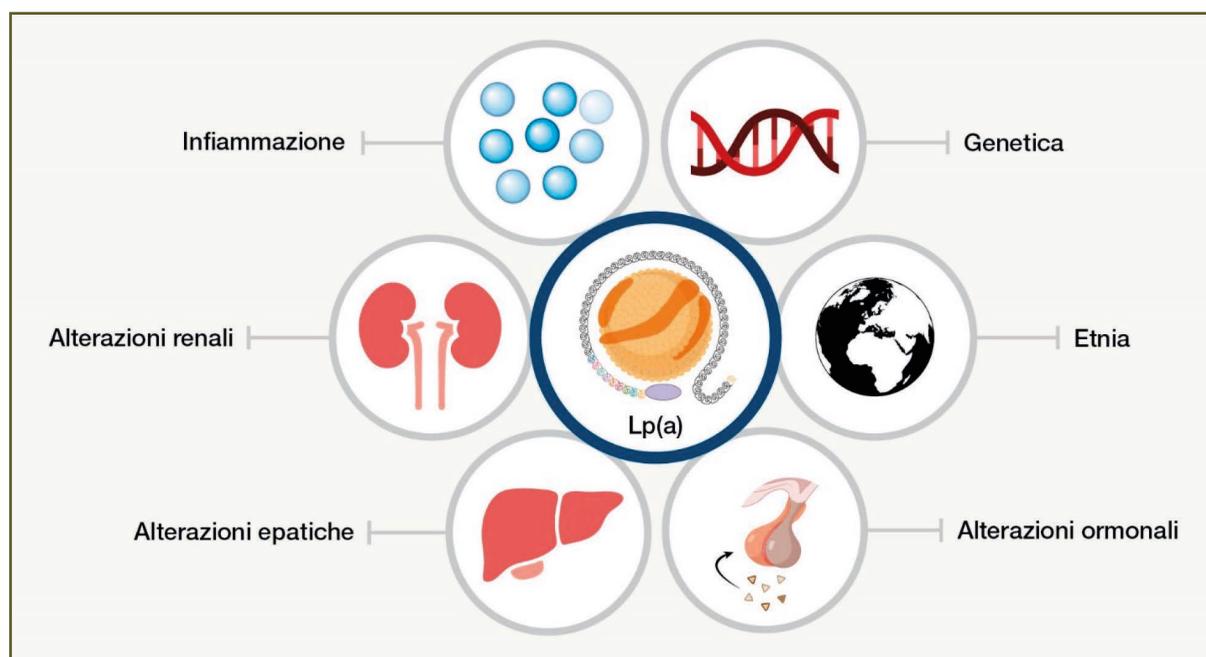
Non essendo la genetica l'unico determinante dei livelli di Lp(a), la genotipizzazione non è del tutto accurata per predire i livelli plasmatici di Lp(a). Tra i fattori non genetici, nelle differenti etnie si possono evidenziare livelli considerevolmente diversi di Lp(a) con concentrazioni più basse nei soggetti provenienti dall'Asia orientale, dall'Europa e dal sud-est asiatico, intermedie nei soggetti provenienti dall'Asia meridionale, dal Medio Oriente e dall'America Latina e più alte nei soggetti provenienti dall'Africa (27, 86).

Evidenze contrastanti riguardano la possibile influenza dell'età e del sesso sui livelli di Lp(a), con pochi studi che hanno dimostrato livelli più alti nelle donne rispetto agli uomini e nei soggetti anziani rispetto ai giovani. Tuttavia, tali evidenze non sono state sufficientemente confermate. Alcuni autori hanno suggerito che la dieta, ed in particolare un elevato

apporto di acidi grassi insaturi, possa indurre un incremento trascurabile dei livelli di Lp(a), in opposizione all'effetto sul colesterolo LDL (87). Lo stato post prandiale non influenza in modo significativo i livelli di Lp(a).

Un'associazione inversa tra i livelli circolanti di Lp(a) e la funzionalità renale è stata descritta da diversi autori. Il rene è coinvolto nel catabolismo della Lp(a) e, pertanto, alterazioni renali, quali la malattia renale cronica e la sindrome nefrosica, determinano un incremento dei livelli di Lp(a) (87). Viceversa, poiché la Lp(a) è prodotta nel fegato, un danno epatico, dovuto ad esempio ad epatite virale, comporta una riduzione dei suoi livelli.

Gli ormoni tiroidei, l'ormone della crescita (GH) e gli ormoni sessuali (estrogeni e testosterone), noti per influenzare il metabolismo lipidico, influenzano anche i livelli di Lp(a). In particolare, la gravidanza, la menopausa, l'ipotiroidismo e bassi livelli di testosterone determinano un incremento dei livelli di Lp(a), mentre il GH esercita un forte effetto stimolante



**Figura 2** - Fattori che influenzano i livelli plasmatici di Lp(a).

sulla sintesi della lipoproteina sia nei pazienti con acromegalia che in terapia sostitutiva (87).

Infine, uno stato infiammatorio acuto, come la sepsi, malattie infiammatorie intestinali ed infarto acuto del miocardio, determinano un incremento dei livelli di Lp(a) a causa dell'interazione delle molecole di fase acuta, quali IL-6, con i siti di legame nel promotore del gene LPA (88).

È importante considerare che il colesterolo presente nella Lp(a) può influenzare il dosaggio del LDL-C, soprattutto nei soggetti che hanno elevati livelli di Lp(a). Infatti, una parte del colesterolo attribuito alla LDL potrebbe in realtà essere contenuto nella Lp(a), determinando una sovrastima del colesterolo LDL. Poiché una particella di Lp(a) è composta da colesterolo per circa il 30% del suo peso, nei soggetti con elevate concentrazioni di Lp(a), questo comporta una sovrastima significativa della concentrazione di LDL-C. Pertanto, sarebbe opportuno correggere i livelli di LDL-C per Lp(a), soprattutto in alcune categorie di soggetti, come ad esempio coloro che hanno concentrazioni elevate di Lp(a) o coloro che non rispondono adeguatamente alla terapia per ridurre i livelli di colesterolo LDL (89).

A causa della mancanza di metodi disponibili in commercio per misurare direttamente il contenuto di colesterolo della Lp(a), l'approccio più comune è l'utilizzo della formula di Dahlén, in cui a ciascun individuo viene assegnato un valore di colesterolo Lp(a) equivalente al 30% della massa di Lp(a): si moltiplicano i valori noti di LDL-C (calcolato a sua volta mediante la formula di Friedewald) per i livelli di Lp(a) in mg/dL e per un fattore di correzione

- Formula Dahlen:  
[LDLFriedewald]-0.3\*Lp(a) in mg/dL (90)

Un'altra formula per calcolare i livelli di Lp(a) è la formula di Yeang che utilizza il fattore correttivo -0.173:

- Formula Yeang  
[LDLFriedewald]-0.173\*Lp(a) in mg/dL (91)

Tuttavia, queste formule forniscono una stima approssimativa del contributo di Lp(a)

al colesterolo LDL e, pertanto, il loro uso non è raccomandato. È stato anche proposto il dosaggio di apoB come indicatore di tutte le lipoproteine aterogene, in sostituzione al dosaggio del colesterolo LDL (64). Poiché esiste una relazione molare 1:1 tra apoB e ogni singola lipoproteina aterogena, il contributo relativo di Lp(a) al carico totale di lipoproteine aterogene di un individuo può essere stimato suddividendo apoB in componenti Lp(a) e non Lp(a). Ad esempio, l'apoB può essere convertita in concentrazione molare (nmol/L) utilizzando un fattore di conversione di 19.49; pertanto, un livello di apoB di 100 mg/dL equivale a 1.949 nmol/L. Misurando la Lp(a) in concentrazione molare, si può determinare il rapporto di apoB tra le 2 lipoproteine.

Tuttavia, permangono alcune limitazioni: l'aggiustamento per apoB può spiegare quasi tutto il rischio mediato da LDL-C ma non spiega il rischio mediato da Lp(a) e la misurazione dell'apoB può migliorare la previsione del rischio negli studi epidemiologici ma potrebbe essere difficile scegliere terapie mirate senza misurare tutte le lipoproteine aterogene.

La misurazione accurata del contenuto di colesterolo della Lp(a) ed il suo contributo al LDL-C ha importanti implicazioni per la valutazione del rischio, la diagnosi ed il trattamento sia delle malattie cardiovascolari aterosclerotiche che dell'ipercolesterolemia familiare -geneticamente confermata o geneticamente negativa (92). La *Figura 3* descrive le fasi del processo analitico.

## 5. Criticità cliniche e indicazioni pratiche per l'interpretazione del dosaggio della Lp(a) nella stratificazione del rischio cardiovascolare

*Stratificazione del rischio cardiovascolare in relazione alla concentrazione di Lp(a)*

La relazione tra la concentrazione di Lp(a) ed il rischio cardiovascolare è continua e, per-

tanto, all'aumentare dei livelli di Lp(a), aumenta in modo lineare il rischio cardiovascolare.

Interpretare i valori di Lp(a) come variabile dicotomica può risultare limitante; è invece, appropriato utilizzare un approccio integrato che consideri i livelli di Lp(a) come un *continuum*, nel contesto di altri fattori di rischio cardiovascolare, come colesterolo LDL, ipertensione e diabete (88). Secondo questo approccio, il processo decisionale clinico non dipende dalla mera presenza di un valore elevato di Lp(a) ma dal grado di incremento di Lp(a) in associazione agli altri fattori di rischio individuali, consentendo così di stimare il contributo di Lp(a) al rischio complessivo di un individuo.

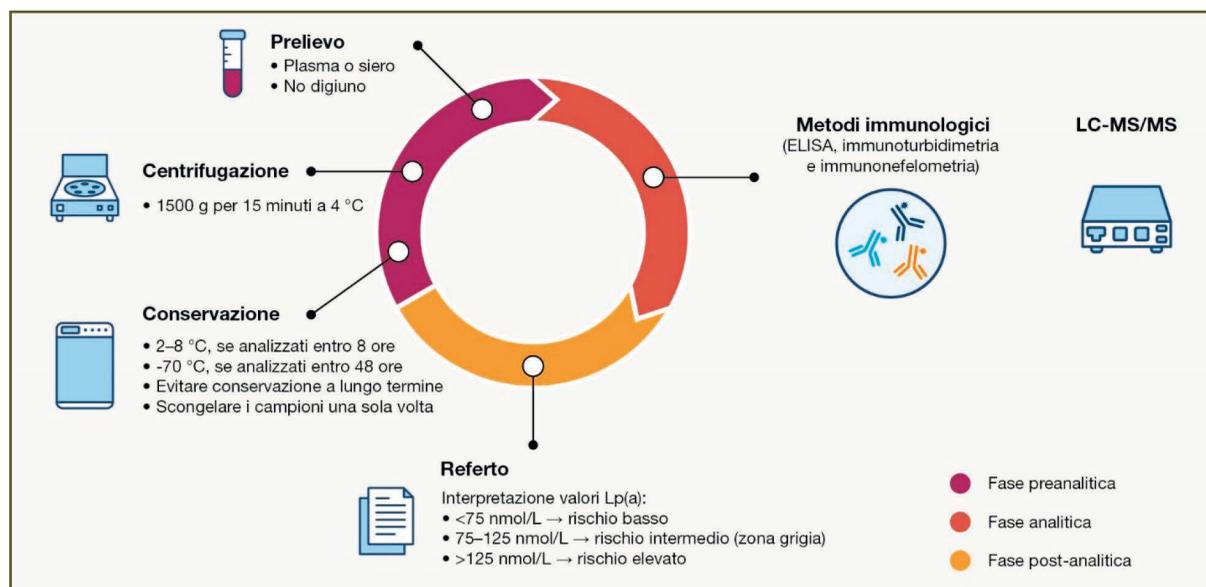
Ad esempio, una concentrazione di Lp(a) di 150 mg/dL determina un incremento di quasi tre volte del rischio cardiovascolare, indipendentemente dal rischio di base individuale definito dai fattori di rischio canonici (93). In un soggetto che ha un rischio di base del 20%, una concentrazione di Lp(a) di 150 mg/dL (300 nmol/L) determina un incremento del rischio globale stimato di quasi il 50%, mentre in un

soggetto che ha un rischio di base del 5%, la stessa concentrazione di Lp(a) determinerà un incremento del rischio globale relativamente basso (di circa il 15%). Dunque, la Lp(a) può essere considerata come un "potenziatore" di rischio.

I dati sull'associazione tra Lp(a) e aumentato rischio di insorgenza di diabete di tipo 2 sono ancora controversi. La concentrazione di Lp(a) non sembra essere associata ad un aumentato rischio di insorgenza di diabete di tipo 2 negli individui che presentano una condizione di pre-diabete (94). L'analisi post hoc dello studio ODISSEY indica come i livelli basali di Lp(a) sembrino essere inversamente associati al rischio di insorgenza di diabete che, tuttavia, non è influenzato dal trattamento alirocumab (95).

#### Monitoraggio dei livelli di Lp(a)

Per quanto detto sinora sul ruolo fisiopatologico della Lp(a), non esiste una categoria di soggetti per i quali non ne sia indicato il dosaggio. Infatti, considerando il rischio cardiovasco-



**Figura 3** - Fasi del processo analitico nella determinazione e refertazione. Da notare che l'approccio pragmatico del livello di Lp(a) e rischio deve essere integrato con la valutazione del rischio globale.

lare associato ad elevati livelli e la sostanziale stabilità degli stessi nell'età adulta, le linee guida raccomandano la misurazione almeno una volta nella vita di ogni individuo (96, 97), con l'obiettivo di identificare i soggetti ad elevato rischio di eventi e ottimizzare di conseguenza le strategie di prevenzione primaria (98).

Sempre in quest'ottica, la Lp(a) può costituire un parametro da considerare per la riclassificazione dei pazienti a rischio cardiovascolare moderato (96). In effetti, in varie casistiche l'aggiunta della Lp(a) ha migliorato la predizione dei classici punteggi di rischio come *Framingham risk score*, *Reynolds risk score* o *Pooled cohort equations* (99-102).

Premesso ciò, esistono alcune categorie di soggetti in cui sussiste una significativa probabilità di riscontrare elevati livelli di Lp(a), che dovrebbe necessariamente essere inclusa nella valutazione del rischio. Tra queste, vale la pena annoverare i pazienti con un evento cardiovascolare prematuro (prima dei 55 anni per gli uomini o dei 65 anni per le donne). È stato dimostrato che pazienti con valori estremi di Lp(a) ( $\geq 180$  mg/dL, 360 nmol/L) hanno un rischio cardiovascolare sovrapponibile a quello dei soggetti con ipercolesterolemia familiare eterozigote (103) e l'esposizione cumulativa fin dalla giovane età può risultare in un evento cardiovascolare in soggetti giovani, anche in assenza di altri fattori di rischio. Un'altra popolazione da attenzionare è quella dei pazienti che presentano eventi ricorrenti nonostante ottimizzazione dei classici fattori di rischio cardiovascolare (104).

#### Tool per la stima del rischio cardiovascolare globale

Al seguente link è possibile calcolare il rischio cardiovascolare globale considerando sia i valori di Lp(a) che la presenza dei tradizionali fattori di rischio.

<https://www.lpaclinicalguidance.com/>

La Lp(a) è uno dei fattori di rischio che costituiscono il cosiddetto "rischio residuo" del paziente con aterosclerosi (105) ed è stata identificata come predittore indipendente di eventi, al netto di livelli di LDL a target (106-108). Diversi studi hanno dimostrato un effetto neutro o addirittura un aumento dei livelli di Lp(a) con la terapia statinica (109, 110). Per questo, nei pazienti che presentano valori di LDL scarsamente responsivi alla classica terapia ipolipemizzante è opportuno dosare la Lp(a) in quanto è possibile che la maggior parte del colesterolo LDL sia incorporato nella stessa Lp(a) (111).

Infine, trattandosi di una condizione geneticamente determinata (come per i pazienti con ipercolesterolemia familiare), è essenziale procedere allo screening a cascata nei familiari di primo grado dei pazienti ai quali è stata dimostrata la presenza di elevati valori di Lp(a) (112). In questo contesto, è opportuno ricordare che i livelli di Lp(a) riscontrati in età adulta vengono raggiunti entro i 2 anni di età e da allora in poi possono affidabilmente essere misurati per classificare il rischio cardiovascolare del paziente (113).

## 6. Gestione del paziente con elevati livelli di Lp(a)

### *Attuali prospettive farmacologiche per controllare Lp(a)*

Lp(a) è da considerarsi un indiscutibile bersaglio farmacologico di interesse per una sostanziale riduzione del rischio cardiovascolare. Tuttavia, gli approcci comunemente utilizzati in clinica per la riduzione del rischio cardiovascolare non riescono a sortire significativi effetti nella riduzione dei livelli di Lp(a) (114).

A livello farmacologico, inoltre, le statine in monoterapia non modificano i livelli di Lp(a); Ezetimibe, sia in monoterapia sia in combinazione con le statine, non sembra esercitare alcun effetto sui livelli di Lp(a) (90, 115, 116). Una riduzione di Lp(a), invece, è stata dimostrata con gli inibitori di PCSK9 (-15-30%) (117,

118) e con inclisiran (terapia di silenziamento genico di PCSK9 (-18 e -26%) (119, 120). Nello studio FOURIER, i pazienti trattati con evolocumab che presentavano livelli di Lp(a) >50 mg/dL hanno beneficiato di una maggiore riduzione del rischio di sviluppare eventi aterosclerotici maggiori (MACE) rispetto a quelli con Lp(a) più bassa (-2,4% nel primo vs -1,4% nel secondo gruppo) (117). Allo stesso modo, in una sotto-analisi dello studio ODYSSEY-Outcomes, la riduzione assoluta del rischio di MACE è stata del 3,7% nei pazienti con Lp(a) >60 mg/dL rispetto allo 0,5% nei pazienti con Lp(a) <7 mg/dL basale (121). In questo studio, il 25% della riduzione osservata del MACE è stata indicata come conseguenza della riduzione di 20 mg/dL di Lp(a) da parte di alirocumab in pazienti con Lp(a) >60 mg/dL basale (121). Tutte queste evidenze confermano la necessità di valutare Lp(a) come target farmacologico.

Questi studi, tuttavia, non sono stati disegnati con l'obiettivo di monitorare la riduzione di Lp(a). Il primo studio espressamente disegnato con tale obiettivo è lo studio HORIZON (122).

L'entità della riduzione della Lp(a) ottenuta con i farmaci che promuovono il catabolismo di LDL-C è del tutto simile a quella osservata con i farmaci che bloccano la produzione di lipoproteine contenenti apoB nel fegato, tra cui mipomersen (che silenzia la sintesi di ApoB, riducendo Lp(a) del 26%) (123) o lomitapide (che inibisce l'attività della proteina di trasferimento dei trigliceridi microsomiali, arrestando l'assemblaggio/lipidazione delle lipoproteine, e che riduce Lp(a) di 17%) (124).

Evinacumab, che inibisce l'attività di Angiotensin-like protein 3 (Angpl3) e, per effetto, aumenta l'attività lipolitica delle lipasi endoteliali favorendo il catabolismo delle lipoproteine contenenti apoB, ancorché efficace nel ridurre i livelli di LDL-C nei pazienti con HoFH, i quali non esprimono LDLR epatico, non influenza i livelli di Lp(a) (125). Questa osservazione suggerirebbe che forzare il catabolismo delle particelle contenenti apoB con un meccanismo

indipendente dal recettore LDLR, non si traduce in un aumento del catabolismo di Lp(a). È plausibile ipotizzare che si possa ottenere una robusta eliminazione di Lp(a) dalla circolazione sfruttando vie cataboliche alternative a quelle di tutte le lipoproteine contenenti apoB, anche quando l'LDLR è carente. Uno spunto a riguardo può derivare da dati che riportano come alcune terapie emergenti per la prevenzione cardiovascolare possano garantire una più robusta riduzione di Lp(a). Ad esempio, resmetirom, un agonista selettivo per il recettore epatico tipo  $\beta$  dell'ormone tiroideo e recentemente approvato per il trattamento di pazienti con steatoepatite cronica e fibrosi epatica, ha dimostrato una riduzione di Lp(a) di circa il 33%, a fronte di una riduzione più modesta di LDL-C (20%) (126). I più potenti inibitori della proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo (CETP), coinvolta nello scambio di esteri del colesterolo (CE) dalle particelle contenenti apoB alle lipoproteine ad alta densità (HDL), sono altrettanto in grado di ridurre i livelli di Lp(a). Infatti, oltre a aumentare il colesterolo nelle HDL (+104% in media) e ridurre LDL-C (-41% in media), anacetrapib riesce a ridurre Lp(a) da -10 a -30% (127), mentre obicetrapib fino al -56% (128). Non è noto quale sia il meccanismo alla base di questa differenza.

In sintesi, una riduzione dei livelli di Lp(a) fino al 25% potrebbe essere ottenuta con farmaci approvati per l'abbassamento del colesterolo LDL.

Studi di randomizzazione mendeliana suggeriscono che una riduzione del 22% del rischio cardiovascolare (che ad esempio si osserva a seguito di una riduzione di 40 mg/dL o 1 mmol/dL di LDL-C) si ottiene quando i livelli di Lp(a) sono ridotti di almeno 100 mg/dL (70, 129). Ciò implica che solo una riduzione ampia e robusta di Lp(a) si tradurrebbe in un'efficace riduzione del rischio cardiovascolare. Ad oggi, quindi, tutti gli approcci farmacologici sviluppati specificamente contro Lp(a), dovranno ridurre questa lipoproteina in maggior misura

al fine di ottenere un beneficio nella riduzione del rischio.

Gli approcci attualmente in sviluppo si basano su oligonucleotidi antisenso (ASO) (pelacarsen) e small interfering RNA (siRNA) (olpasiran, lepodisiran e zerlasiran), progettati con la tecnologia Gal-Nac per raggiungere selettivamente il fegato (114). Il meccanismo di azione mira ad eliminare il trascritto di LPA e, quindi, ridurne la produzione epatica. Negli studi clinici, queste terapie stanno mostrando una riduzione di Lp(a) di oltre l'80%, sostenuta nel tempo.

Nel 2026, saranno probabilmente disponibili i risultati dello studio HORIZON per pelacarsen (NCT04023552) e successivamente saranno disponibili anche i risultati dello studio OCEAN(a) per Olpasiran) sull'outcome cardiovascolare (130).

In entrambi gli studi, sono stati arruolati soggetti con un indice rischio cardiovascolare molto elevato nei quali i livelli di Lp(a) basali sono stati considerati in maniera differente (Lp(a)>70 mg/dL nell'HORIZON control Lp(a)≥200 nmol/L nell'OCEAN(a)). Dagli studi emerge inoltre una notevole variabilità intra-individuale nel dosaggio seriale di Lp(a), suggerendo la necessità di una valutazione clinica di routine della Lp(a) per appurare l'affidabilità del dosaggio singolo di Lp(a) (131).

Più recentemente, sono stati proposti ulteriori approcci, tra cui:

- 1) gli inibitori orali dell'assemblaggio di apo(a) con la lipoproteina contenente apoB (Muvalaplin) (132), e
- 2) l'editing genetico sia tramite la tecnologia CRISPR-Cas9 (133) sia con tecnologia TALEN (134), che sono per il momento in fase di sviluppo (135).

#### *Attuali prospettive gestionali del paziente con elevati livelli di Lp(a)*

Per i pazienti a più alto rischio cardiovascolare, che riportano storia clinica di eventi cardiovascolari ricorrenti, seppur già control-

lati per tutti i fattori di rischio, e con valori di Lp(a) molto elevati, la metodica di plasmaferesi di Lp(a) rappresenta la strategia più efficace attualmente disponibile, seppur altamente invasiva (39, 136, 137). Va sottolineato che la plasmaferesi di Lp(a) ha dimostrato una significativa efficacia nella riduzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti trattati (138, 139).

Il primo step imprescindibile nel trattamento di pazienti con elevati livelli di Lp(a) prevede l'ottimizzazione dello stile di vita e di tutti i restanti fattori di rischio cardiovascolare, in base al target raccomandato per la classe di rischio in cui viene collocato dalla valutazione multiparametrica (*Figura 4*).

## **Conclusioni**

La lipoproteina(a) [Lp(a)] è oggi riconosciuta come un fattore di rischio chiave nella valutazione del rischio cardiovascolare, in virtù del suo ruolo causale e indipendente nello sviluppo sia della malattia aterosclerotica che della stenosi valvolare aortica. Le sue caratteristiche strutturali eterogenee, le peculiarità metaboliche e la capacità di trasportare componenti pro-aterogene, pro-infiammatorie e pro-trombotiche ne fanno una lipoproteina unica tra quelle contenenti apoB.

La misurazione accurata di Lp(a) rappresenta ancora una sfida, principalmente a causa della variabilità delle isoforme di apo(a), che può influenzare significativamente i risultati dei test. La standardizzazione dei metodi analitici e l'impiego dell'unità di misura molare (nmol/L) sono elementi fondamentali per integrare efficacemente questo fattore di rischio nella pratica clinica. Inoltre, è essenziale considerare il contributo di Lp(a) nella stima del colesterolo LDL, in particolare nei pazienti con valori elevati di Lp(a), per evitare una sottovalutazione del rischio e ottimizzare le strategie terapeutiche.

Le attuali linee guida raccomandano di dosare la Lp(a) almeno una volta nella vita, evidenziando la sua utilità nella stratificazione e

riclassificazione del rischio cardiovascolare, soprattutto in presenza di eventi prematuri, recidivanti o in pazienti con risposta subottimale alla terapia ipolipemizzante. L'identificazione precoce dei soggetti ad alto rischio rappresenta un passo cruciale verso una medicina personalizzata, che tenga conto anche del rischio residuo non modificabile con i trattamenti convenzionali.

Sebbene le opzioni terapeutiche attualmente disponibili abbiano un impatto limitato sui livelli di Lp(a), sono in fase avanzata di sviluppo terapie specifiche (come gli ASO - oligonucleotidi antisenso e gli siRNA) che promettono riduzioni significative della Lp(a) plasmatica. I risultati attesi dai grandi trial clinici in corso saranno determinanti per chiarire l'effettivo beneficio cardiovascolare della riduzione mirata di Lp(a) e potrebbero aprire la strada a nuovi paradigmi nella prevenzione secondaria.

In conclusione, la lipoproteina(a) [Lp(a)] rappresenta oggi non solo un fattore di rischio emergente, ma un determinante consolidato e riconosciuto del rischio cardiovascolare, la cui integrazione nella valutazione clinica è diventata imprescindibile. La misurazione di Lp(a),

se opportunamente interpretata all'interno di un approccio globale alla stratificazione del rischio, consente una gestione più precisa e personalizzata del paziente cardiovascolare, migliorando la capacità di individuare soggetti ad alto rischio residuo non completamente identificabili con i soli fattori tradizionali. In questo percorso di innovazione clinica, un ruolo fondamentale è stato svolto dalle società scientifiche di riferimento, quali la Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA), la Società Italiana di Cardiologia (SIC), l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) e la Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica (SI-BIOC). Queste società, attraverso un'attenta analisi delle evidenze scientifiche più aggiornate e una visione condivisa delle necessità cliniche reali, hanno contribuito a promuovere un cambiamento culturale e operativo che ha portato Lp(a) ad essere riconosciuta come un elemento chiave nella moderna prevenzione cardiovascolare.

Il documento di indirizzo prodotto rappresenta, pertanto, una pietra miliare in questo processo, ponendo le basi per una sempre più

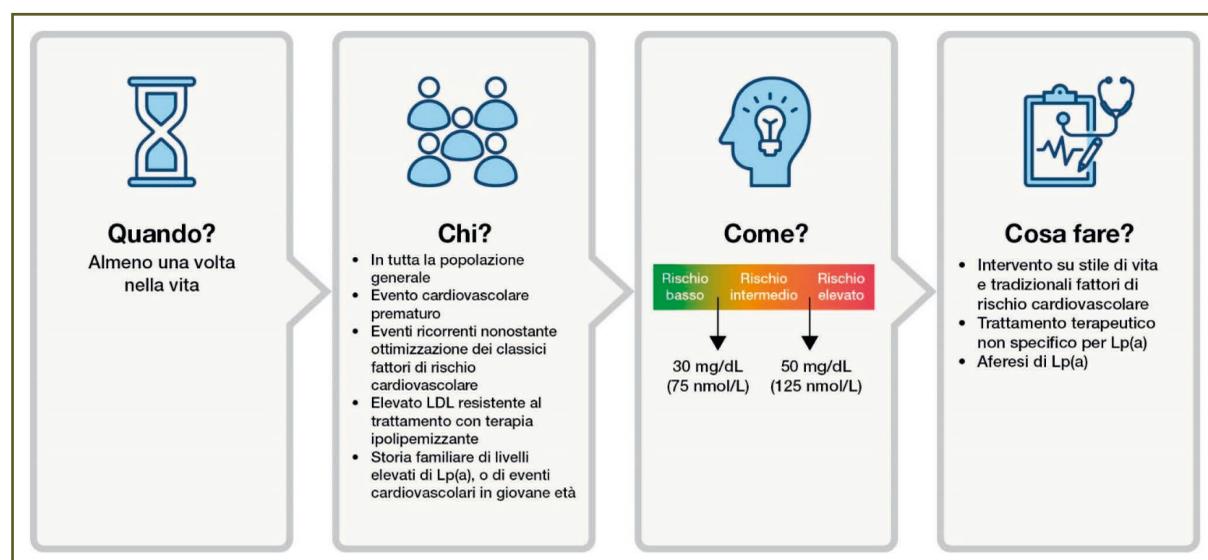


Figura 4 - Roadmap per la valutazione dei livelli di Lp(a) nella pratica clinica.

ampia diffusione della conoscenza e dell'utilizzo clinico di Lp(a) e per lo sviluppo di future strategie terapeutiche mirate, nell'ottica di una medicina sempre più predittiva, preventiva e personalizzata.

## Ringraziamenti

Gli autori desiderano ringraziare Elisa Sala, PhD medical writer, Forum Service per il supporto editoriale e Novartis Farma per il supporto incondizionato al progetto.

## RIASSUNTO

La lipoproteina (a) [Lp(a)] è una lipoproteina plasmatica, caratterizzata da elementi strutturali comuni alle lipoproteine a bassa densità (LDL) come l'apolipoproteina B-100 (apoB), ma differente da esse soprattutto per la presenza della apolipoproteina(a) [apo(a)], legata covalentemente ad apoB. Negli ultimi anni, l'interesse nei confronti della Lp(a) è cresciuto considerevolmente grazie a evidenze epidemiologiche, genetiche e biologiche che ne sostengono il ruolo causale nelle malattie cardiovascolari. Le sue caratteristiche strutturali eterogenee, le peculiarità metaboliche e la capacità di trasportare componenti biologicamente attivi e potenzialmente pro-aterogeni, pro-infiammatori e pro-trombotici, ne fanno una lipoproteina unica tra quelle contenenti apoB.

La Lp(a) è oggi riconosciuta come un fattore di rischio chiave nella valutazione del rischio cardiovascolare, in virtù del suo ruolo causale e indipendente nello sviluppo sia della malattia aterosclerotica che della stenosi valvolare aortica. La valutazione della Lp(a), integrata con gli altri determinanti del rischio cardiovascolare, è ormai considerata indispensabile per una gestione clinica corretta e per il riconoscimento di nuovi target terapeutici. Di conseguenza, è emersa con forza la necessità di includere la Lp(a) nella valutazione del rischio cardiovascolare globale, soprattutto nei soggetti con storia personale di eventi precoci o ricorrenti, ipercolesterolemia familiare, familiarità per eventi precoci e familiarità per elevati livelli di Lp(a).

In questo documento di indirizzo, frutto della collaborazione tra le principali società scientifiche italiane impegnate nella gestione delle malattie cardiovascolari e nella medicina di laboratorio (SISA, SIC, ANMCO e SIBioC), vengono analizzati il ruolo patogenetico della lipoproteina(a) [Lp(a)] e la rilevanza clinica della sua misurazione.

**Parole chiave:** *Lipoproteina a, lipoproteina a bassa densità, colesterolo, rischio cardiovascolare, aterosclerosi.*

## Bibliografia

- Gabel BR, Koschinsky MI. Analysis of the proteolytic activity of a recombinant form of apolipoprotein(a). *Biochemistry*. 1995; 34 (48): 15777-15784.
- Kraft HG, Kochl S, Menzel HJ, et al. The apolipoprotein (a) gene: a transcribed hypervariable locus controlling plasma lipoprotein (a) concentration. *Hum Genet*. 1992; 90 (3): 220-230.
- Lackner C, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular definition of the extreme size polymorphism in apolipoprotein(a). *Hum Mol Genet*. 1993; 2 (7): 933-940.
- van der Hoek YY, Wittekoek ME, Beisiegel U, et al. The apolipoprotein(a) kringle IV repeats which differ from the major repeat kringle are present in variably-sized isoforms. *Hum Mol Genet*. 1993; 2 (4): 361-366.
- Harpel PC, Gordon BR, Parker TS. Plasmin catalyzes binding of lipoprotein (a) to immobilized fibrinogen and fibrin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989; 86 (10): 3847-3851.
- Hoover-Plow J, Huang M. Lipoprotein(a) metabolism: potential sites for therapeutic targets. *Metabolism*. 2013; 62 (4): 479-491.
- Leibundgut G, Scipione C, Yin H, et al. Determinants of binding of oxidized phospholipids on apolipoprotein (a) and lipoprotein (a). *J Lipid Res*. 2013; 54 (10): 2815-2830.
- Scipione CA, Sayegh SE, Romagnuolo R, et al. Mechanistic insights into Lp(a)-induced IL-8 expression: a role for oxidized phospholipid modification of apo(a). *J Lipid Res*. 2015; 56 (12): 2273-2285.
- Boffelli D, Zajchowski DA, Yang Z, et al. Estrogen modulation of apolipoprotein(a) expression. Identification of a regulatory element. *J Biol Chem*. 1999; 274 (22): 15569-15574.
- Wade DP, Lindahl GE, Lawn RM. Apolipoprotein(a) gene transcription is regulated by liver-enriched trans-acting factor hepatocyte nuclear factor 1 alpha. *J Biol Chem*. 1994; 269 (31): 19757-19765.
- Negi S, Singh SK, Pati N, et al. A proximal tissue-specific module and a distal negative regulatory module control apolipoprotein(a) gene transcription. *Biochem J*. 2004; 379 (Pt 1): 151-159.
- Chennamsetty I, Claudel T, Kostner KM, et al. Farnesoid X receptor represses hepatic human APOA gene expression. *J Clin Invest*. 2011; 121 (9): 3724-3734.
- Ramharack R, Barkalow D, Spahr MA. Dominant

- negative effect of TGF-beta1 and TNF-alpha on basal and IL-6-induced lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) mRNA expression in primary monkey hepatocyte cultures. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998; 18 (6): 984-990.
14. Sharma M, Redpath GM, Williams MJ, et al. Recycling of Apolipoprotein(a) After PlgRKT-Mediated Endocytosis of Lipoprotein(a). *Circ Res.* 2017; 120 (7): 1091-1102.
  15. Shapiro MD, Tavori H, Fazio S. PCSK9: From Basic Science Discoveries to Clinical Trials. *Circ Res.* 2018; 122 (10): 1420-1438.
  16. Yeang C, Gordts PL, Tsimikas S. Novel Lipoprotein(a) Catabolism Pathway via Apolipoprotein(a) Recycling: Adding the Plasminogen Receptor PlgR(KT) to the List. *Circ Res.* 2017; 120 (7): 1050-1052.
  17. Havekes L, Vermeer BJ, Brugman T, et al. Binding of LP(a) to the low density lipoprotein receptor of human fibroblasts. *FEBS Lett.* 1981; 132 (2): 169-173.
  18. Argraves KM, Kozarsky KF, Fallon JT, et al. The atherogenic lipoprotein Lp(a) is internalized and degraded in a process mediated by the VLDL receptor. *J Clin Invest.* 1997; 100 (9): 2170-2181.
  19. Reblin T, Niemeier A, Meyer N, et al. Cellular uptake of lipoprotein(a) by mouse embryonic fibroblasts via the LDL receptor and the LDL receptor-related protein. *J Lipid Res.* 1997; 38 (10): 2103-2110.
  20. McCormick SPA, Schneider WJ. Lipoprotein(a) catabolism: a case of multiple receptors. *Pathology.* 2019; 51 (2): 155-164.
  21. Yang XP, Amar MJ, Vaisman B, et al. Scavenger receptor-BI is a receptor for lipoprotein(a). *J Lipid Res.* 2013; 54 (9): 2450-2457.
  22. Mack S, Coassin S, Rueedi R, et al. A genome-wide association meta-analysis on lipoprotein (a) concentrations adjusted for apolipoprotein (a) isoforms. *J Lipid Res.* 2017; 58 (9): 1834-1844.
  23. Cain WJ, Millar JS, Himebauch AS, 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 (12): 2681-2691.
  24. Kraft HG, Lingenhel A, Raal FJ, et al. Lipoprotein(a) in homozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20 (2): 522-528.
  25. Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, et al. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *J Lipid Res.* 2016; 57 (8): 1339-1359.
  26. Ruder S, Mansfield B, Immelman AR, et al. Lp(a), oxidized phospholipids and oxidation-specific epitopes are increased in subjects with keloid formation. *Lipids Health Dis.* 2022; 21 (1): 113.
  27. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *Lancet.* 2024; 404 (10459): 1255-1264.
  28. Utermann G. The mysteries of lipoprotein(a). *Science.* 1989; 246 (4932): 904-910.
  29. Arsenault BJ, Loganath K, Girard A, et al. Lipoprotein(a) and Calcific Aortic Valve Stenosis Progression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Cardiol.* 2024; 9 (9): 835-842.
  30. Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation.* 2008; 117 (2): 176-184.
  31. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. *J Intern Med.* 2013; 273 (1): 6-30.
  32. Lawn RM, Schwartz K, Patthy L. Convergent evolution of apolipoprotein(a) in primates and hedgehog. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997; 94 (22): 11992-11997.
  33. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature.* 1987; 330 (6144): 132-137.
  34. Tomlinson JE, McLean JW, Lawn RM. Rhesus monkey apolipoprotein(a). Sequence, evolution, and sites of synthesis. *J Biol Chem.* 1989; 264 (10): 5957-5965.
  35. Boffa MB. Beyond fibrinolysis: The confounding role of Lp(a) in thrombosis. *Atherosclerosis.* 2022; 349: 72-81.
  36. Caplice NM, Panetta C, Peterson TE, et al. Lipoprotein (a) binds and inactivates tissue factor pathway inhibitor: a novel link between lipoproteins and thrombosis. *Blood.* 2001; 98 (10): 2980-2987.
  37. Hancock MA, Boffa MB, Marcovina SM, et al. 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 (26): 23260-23269.
  38. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res.* 2016; 57 (11): 1953-1975.
  39. Kronenberg F, Mora S, Stroses 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.
  40. Olmastroni E, Katzmann JL, Galimberti F, et al. Lipoprotein(a) and prothrombotic effects: Evidence from a genetic association study: Prothrombotic effects of lipoprotein(a). *Eur J Intern Med.* 2025.
  41. Lorey MB, Youssef A, Aikas L, et al. Lipoprotein(a) induces caspase-1 activation and IL-1 signaling in human macrophages. *Front Cardiovasc Med.* 2023; 10: 1130162.
  42. Dzobo KE, Cupido AJ, Mol BM, et al. Diacylglycerols and Lysophosphatidic Acid, Enriched on Lipoprotein(a), Contribute to Monocyte Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2024; 44 (3): 720-740.
  43. van der Valk FM, Bekkering S, Kroon J, et al. Oxidized Phospholipids on Lipoprotein(a) Elicit Arterial Wall Inflammation and an Inflammatory Monocyte

- Response in Humans. *Circulation*. 2016; 134 (8): 611-624.
44. Altomare E, Moulin JP, Vialettes B, et al. [Artificial pancreas: study methods and control of glycemia equilibrium in diabetic patients]. *Boll Soc Ital Biol Sper*. 1979; 55 (10): 961-966.
  45. Rehberger Likozar A, Zavrtnik M, Sebestjen M. Lipoprotein(a) in atherosclerosis: from pathophysiology to clinical relevance and treatment options. *Ann Med*. 2020; 52 (5): 162-177.
  46. Cesaro A, Schiavo A, Moscarella E, et al. Lipoprotein(a): a genetic marker for cardiovascular disease and target for emerging therapies. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2021; 22 (3): 151-161.
  47. Mohammadnia N, van Broekhoven A, Bax WA, et al. The Effects of Colchicine on Lipoprotein(a) and Oxidized Phospholipid Associated Cardiovascular Disease Risk. *Eur J Prev Cardiol*. 2024.
  48. Steinberg D, Witztum JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30 (12): 2311-2316.
  49. Harb T, Ziogos E, Amat-Alarcon N, et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Regulates Interleukin-6-Induced Lipoprotein (a) Gene Expression in Human HepG2 Cells. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2024.
  50. Tada H, Takamura M, Kawashiri MA. Lipoprotein(a) as an Old and New Causal Risk Factor of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2019; 26 (7): 583-591.
  51. Emerging Risk Factors C, Erqou S, Kaptoge S, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA*. 2009; 302 (4): 412-423.
  52. Girard AS, Paulin A, Manikpurage HD, et al. Impact of Lipoprotein(a) on Valvular and Cardiovascular Outcomes in Patients With Calcific Aortic Valve Stenosis. *J Am Heart Assoc*. 2025; 14 (6): e038955.
  53. Kronenberg F. Lipoprotein(a): from Causality to Treatment. *Curr Atheroscler Rep*. 2024; 26 (3): 75-82.
  54. Mehta A, Jain V, Saeed A, et al. Lipoprotein(a) and ethnicities. *Atherosclerosis*. 2022; 349: 42-52.
  55. Lee SR, Prasad A, Choi YS, et al. LPA Gene, Ethnicity, and Cardiovascular Events. *Circulation*. 2017; 135 (3): 251-263.
  56. Deo RC, Wilson JG, Xing C, 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 (1): e14581.
  57. Kochl S, Fresser F, Lobentanz E, et al. Novel interaction of apolipoprotein(a) with beta-2 glycoprotein I mediated by the kringle IV domain. *Blood*. 1997; 90 (4): 1482-1489.
  58. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med*. 2009; 361(26): 2518-2528.
  59. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010; 31 (23): 2844-2853.
  60. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) and high risk of mortality. *Eur Heart J*. 2019; 40 (33): 2760-2770.
  61. Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, et al. Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022; 42 (1): e48-e60.
  62. Erqou S, Thompson A, Di Angelantonio E, et al. Apolipoprotein(a) isoforms and the risk of vascular disease: systematic review of 40 studies involving 58,000 participants. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55 (19): 2160-2167.
  63. Trinder M, Uddin MM, Finneran P, et al. Clinical Utility of Lipoprotein(a) and LPA Genetic Risk Score in Risk Prediction of Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol*. 2021; 6 (3): 287-295.
  64. Sniderman AD, Thanassoulis G, Glavinovic T, et al. Apolipoprotein B Particles and Cardiovascular Disease: A Narrative Review. *JAMA Cardiol*. 2019; 4 (12): 1287-1295.
  65. Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Elevated Lipoprotein(a) Levels, LPA Risk Genotypes, and Increased Risk of Heart Failure in the General Population. *JACC Heart Fail*. 2016; 4 (1): 78-87.
  66. Langsted A, Nordestgaard BG, Kamstrup PR. Elevated Lipoprotein(a) and Risk of Ischemic Stroke. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74 (1): 54-66.
  67. Schachtl-Riess JF, Kheirkhah A, Gruneis R, et al. Frequent LPA KIV-2 Variants Lower Lipoprotein(a) Concentrations and Protect Against Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 78 (5): 437-449.
  68. Berman AN, Biery DW, Besser SA, et al. Lipoprotein(a) and Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With or Without Baseline Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2024; 83 (9): 873-886.
  69. Klingel R, Heibges A, Fassbender C. Lipoprotein(a) and mortality—a high risk relationship. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2019; 14 (Suppl. 1): 13-19.
  70. Madsen CM, Kamstrup PR, Langsted A, et al. 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 (1): 255-266.
  71. Miida T, Hirayama S, Fukushima Y, et al. Harmonization of Lipoprotein(a) Immunoassays Using A Serum Panel Value Assigned with The IFCC-Endorsed Mass Spectrometry-Based Reference Measurement Procedure as A First Step Towards Apolipoprotein Standardization. *J Atheroscler Thromb*. 2024.
  72. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Lipo-

- protein(a): fasting and nonfasting levels, inflammation, and cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2014; 234 (1): 95-101.
73. Kronenberg F, Trenkwalder E, Dieplinger H, et al. Lipoprotein(a) in stored plasma samples and the ravages of time. Why epidemiological studies might fail. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996; 16 (12): 1568-1572.
  74. Marcovina SM, Albers JJ, Gabel B, et al. Effect of the number of apolipoprotein(a) kringle 4 domains on immunochemical measurements of lipoprotein(a). *Clin Chem*. 1995; 41 (2): 246-255.
  75. Kostner KM, Maurer G, Huber K, et al. Urinary excretion of apo(a) fragments. Role in apo(a) catabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996; 16 (8): 905-911.
  76. Tate JR, Berg K, Couderc R, et al. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) Standardization Project for the Measurement of Lipoprotein(a). Phase 2: selection and properties of a proposed secondary reference material for lipoprotein(a). *Clin Chem Lab Med*. 1999; 37 (10): 949-958.
  77. Marcovina SM, Albers JJ, Scanu AM, et al. Use of a reference material proposed by the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine to evaluate analytical methods for the determination of plasma lipoprotein(a). *Clin Chem*. 2000; 46 (12): 1956-1967.
  78. Marcovina SM, Clouet-Foraison N, Koschinsky ML, et al. Development of an LC-MS/MS Proposed Candidate Reference Method for the Standardization of Analytical Methods to Measure Lipoprotein(a). *Clin Chem*. 2021; 67 (3): 490-499.
  79. Lamon-Fava S, Marcovina SM, Albers JJ, et al. Lipoprotein(a) levels, apo(a) isoform size, and coronary heart disease risk in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Res*. 2011; 52 (6): 1181-1187.
  80. Rifai N, Ma J, Sacks FM, et al. Apolipoprotein(a) size and lipoprotein(a) concentration and future risk of angina pectoris with evidence of severe coronary atherosclerosis in men: The Physicians' Health Study. *Clin Chem*. 2004; 50 (8): 1364-1371.
  81. Scharnagl H, Stojakovic T, Dieplinger B, et al. Comparison of lipoprotein (a) serum concentrations measured by six commercially available immunoassays. *Atherosclerosis*. 2019; 289: 206-213.
  82. Leening MJG, Khan CF, Zhu F, et al. Lipoprotein(a) immunoassays and their associations with coronary artery calcification and aortic valve calcification. *Am Heart J*. 2025; 284: 42-46.
  83. Liu Y, Li M, Zhang H, et al. Development of a fully automated latex-enhanced immunoturbidimetric method for quantitative serum Lp(a) measurement. *Biotechnol Lett*. 2025; 47 (2): 31.
  84. Tsimikas S, Fazio S, Viney NJ, et al. Relationship of lipoprotein(a) molar concentrations and mass according to lipoprotein(a) thresholds and apolipoprotein(a) isoform size. *J Clin Lipidol*. 2018; 12 (5): 1313-1323.
  85. Vinci P, Di Girolamo FG, Panizon E, et al. Lipoprotein(a) as a Risk Factor for Cardiovascular Diseases: Pathophysiology and Treatment Perspectives. *Int J Environ Res Public Health*. 2023; 20 (18).
  86. Steffen BT, Thanassoulis G, Duprez D, et al. Race-Based Differences in Lipoprotein(a)-Associated Risk of Carotid Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019; 39 (3): 523-529.
  87. Enkhmaa B, Berglund L. Non-genetic influences on lipoprotein(a) concentrations. *Atherosclerosis*. 2022; 349: 53-62.
  88. Reyes-Soffer G, Yeang C, Michos ED, et al. High lipoprotein(a): Actionable strategies for risk assessment and mitigation. *Am J Prev Cardiol*. 2024; 18: 100651.
  89. Tsimikas S, Yeang C, Kronenberg F. In Search of an Accurate Measurement of LDL-C: Correction for Lp(a)-Cholesterol to Predict Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2024; 84 (2): 178-181.
  90. Li KM, Wilcken DE, Dudman NP. Effect of serum lipoprotein(a) on estimation of low-density lipoprotein cholesterol by the Friedewald formula. *Clin Chem*. 1994; 40 (4): 571-573.
  91. Yeang C, Witztum JL, Tsimikas S. Novel method for quantification of lipoprotein(a)-cholesterol: implications for improving accuracy of LDL-C measurements. *J Lipid Res*. 2021; 62: 100053.
  92. Gainsborough F, Welsh P, Sattar N, et al. Elevated Lipoprotein(a) Is Common in People With Familial Hypercholesterolemia and Negative Genetic Screening. *JACC Adv*. 2025; 4 (4): 101648.
  93. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Frequent questions and responses on the 2022 lipoprotein(a) consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Atherosclerosis*. 2023; 374: 107-120.
  94. Carpentier M, Wargny M, Croyal M, et al. Lp(a) concentration and polymorphic size are not associated with new onset diabetes in individuals with prediabetes. *Diabetes Metab*. 2025; 51 (2): 101621.
  95. Schwartz GG, Szarek M, Jukema JW, et al. Risk of Incident Diabetes Related to Lipoprotein(a), LDL Cholesterol, and Their Changes With Alirocumab: Post Hoc Analyses of the ODYSSEY OUTCOMES Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2025; 48 (4): 596-604.
  96. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41 (1): 111-188.
  97. Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, 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 (8): 1129-1150.

98. Antwi K, Downie P, Mbagaya W. Determination of the biological variation and reference change value of lipoprotein (a). *Ann Clin Biochem.* 2025; 45632251324063.
99. Bhatia HS, Rikhi R, Allen TS, et al. Lipoprotein(a) and the pooled cohort equations for ASCVD risk prediction: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2023; 381: 117217.
100. Ghavami M, Abdshah A, Esteghamati S, et al. Serum lipoprotein(a) and reclassification of coronary heart disease risk; application of prediction in a cross-sectional analysis of an ongoing Iranian cohort. *BMC Public Health.* 2023; 23 (1): 2402.
101. Giannakopoulou SP, Chrysohoou C, Antonopoulou S, et al. Discrimination and net-reclassification of cardiovascular disease risk with Lipoprotein(a) levels: The ATTICA study (2002-2022). *J Clin Lipidol.* 2024.
102. Willeit P, Kiechl S, Kronenberg F, et al. Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64 (9): 851-860.
103. Hedegaard BS, Bork CS, Kaltoft M, et al. Equivalent Impact of Elevated Lipoprotein(a) and Familial Hypercholesterolemia in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2022; 80 (21): 1998-2010.
104. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, 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 (3): 374-392.
105. Ridker PM. Clinician's Guide to Reducing Inflammation to Reduce Atherothrombotic Risk: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72 (25): 3320-3331.
106. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69 (6): 692-711.
107. Lai Y, Zhang S, Guo Y, et al. Apolipoprotein B modifies the association between lipoprotein(a) and ASCVD risk. *Am Heart J.* 2025; 281: 157-167.
108. Bhatia HS, Wandel S, Willeit P, et al. Independence of Lipoprotein(a) and Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Mediated Cardiovascular Risk: A Participant-Level Meta-Analysis. *Circulation.* 2025; 151 (4): 312-321.
109. de Boer LM, Oorthuys AOJ, Wiegman A, et al. Statin therapy and lipoprotein(a) levels: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2022; 29 (5): 779-792.
110. Yeang C, Hung MY, Byun YS, et al. Effect of therapeutic interventions on oxidized phospholipids on apolipoprotein B100 and lipoprotein(a). *J Clin Lipidol.* 2016; 10 (3): 594-603.
111. Yeang C, Witztum JL, Tsimikas S. 'LDL-C' = LDL-C + Lp(a)-C: implications of achieved ultra-low LDL-C levels in the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 era of potent LDL-C lowering. *Curr Opin Lipidol.* 2015; 26 (3): 169-178.
112. Chakraborty A, Pang J, Chan DC, et al. Cascade testing for elevated lipoprotein(a) in relatives of probands with familial hypercholesterolaemia and elevated lipoprotein(a). *Atherosclerosis.* 2022; 349: 219-226.
113. Siddle K, Hales CN. Hormonal control of adipose tissue lipolysis. *Proc Nutr Soc.* 1975; 34 (3): 233-239.
114. Baragetti A, Da Dalt L, Norata GD. New insights into the therapeutic options to lower lipoprotein(a). *Eur J Clin Invest.* 2024; 54 (9): e14254.
115. Sahebkar A, Simental-Mendia LE, Pirro M, et al. Impact of ezetimibe on plasma lipoprotein(a) concentrations as monotherapy or in combination with statins: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 17887.
116. Awad K, Mikhailidis DP, Katsiki N, 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 (4): 453-462.
117. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017; 376 (18): 1713-1722.
118. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018; 379 (22): 2097-2107.
119. Katsiki N, Vrablik M, Banach M, et al. Inclisiran, Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Lipoprotein (a). *Pharmaceuticals (Basel).* 2023; 16 (4).
120. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2020; 382 (16): 1507-1519.
121. Szarek M, Bittner VA, Aylward P, 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 (44): 4245-4255.
122. Cho L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, et al. Design and Rationale of Lp(a)HORIZON Trial: Assessing the Effect of Lipoprotein(a) Lowering With Pelacarsen on Major Cardiovascular Events in Patients With CVD and Elevated Lp(a). *Am Heart J.* 2025; 287: 1-9.
123. Santos RD, Raal FJ, Catapano AL, et al. Mipomersen, an antisense oligonucleotide to apolipoprotein B-100, reduces lipoprotein(a) in various populations

- with hypercholesterolemia: results of 4 phase III trials. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015; 35 (3): 689-699.
124. Samaha FF, McKenney J, Bloedon LT, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein alone or with ezetimibe in patients with moderate hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008; 5 (8): 497-505.
125. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020; 383 (8): 711-720.
126. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *N Engl J Med.* 2024; 390 (6): 497-509.
127. Group HTRC, Bowman L, Hopewell JC, et al. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med.* 2017; 377 (13): 1217-1227.
128. Nicholls SJ, Ditmarsch M, Kastelein JJ, et al. Lipid lowering effects of the CETP inhibitor obicetrapib in combination with high-intensity statins: a randomized phase 2 trial. *Nat Med.* 2022; 28 (8): 1672-1678.
129. Lamina C, Kronenberg F, Lp GC. Estimation of the Required Lipoprotein(a)-Lowering Therapeutic Effect Size for Reduction in Coronary Heart Disease Outcomes: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA Cardiol.* 2019; 4 (6): 575-579.
130. O'Donoghue ML, JA GL, Knusel B, 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: 61-69.
131. Gaba P, Rosenson RS, Lopez JAG, et al. Intraindividual Variability in Serial Lipoprotein(a) Concentrations Among Placebo-Treated Patients in the OCEAN(a)-DOSE Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2025; 85 (5): 550-553.
132. 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.
133. Doerfler AM, Park SH, Assini JM, et al. LPA disruption with AAV-CRISPR potently lowers plasma apo(a) in transgenic mouse model: A proof-of-concept study. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2022; 27: 337-351.
134. Garcia DA, Pierre AF, Quirino L, et al. Lipid nanoparticle delivery of TALEN mRNA targeting LPA causes gene disruption and plasma lipoprotein(a) reduction in transgenic mice. *Mol Ther.* 2025; 33 (1): 90-103.
135. Tremblay F, Xiong Q, Shah SS, et al. A potent epigenetic editor targeting human PCSK9 for durable reduction of low-density lipoprotein cholesterol levels. *Nat Med.* 2025; 31 (4): 1329-1338.
136. Moriarty PM, Gray JV, Gorby LK. Lipoprotein apheresis for lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *J Clin Lipidol.* 2019; 13 (6): 894-900.
137. Waldmann E, Parhofer KG. Lipoprotein apheresis to treat elevated lipoprotein (a). *J Lipid Res.* 2016; 57 (10): 1751-1757.
138. Bigazzi F, Sbrana F, Berretti D, 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 (5): 661-664.
139. Roeseler E, Julius U, Heigl F, 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 (9): 2019-2027.