Lipoproteina a: un marcatore di rischio cardiovascolare indipendente, dimenticato e spesso non utilizzato

Dr. Spina Michele, chimico clinico, PhD in invecchiamento e nutrizione

Dr. Fusco Antonio, dirigente medico Ospedale P. Pederzoli, specialista in aritmologia e cardiologia

Negli ultimi anni, tra i fattori di rischio cardiovascolare emergenti, sta attirando sempre di più l'attenzione la Lipoproteina(a) – Lp(a) – a cui la Società Europea di Cardiologia (Esc) ha dedicato recentemente un "focused paper" nelle sue Linee Guida 2022 [1]. Sebbene sia stata descritta per la prima volta nel 1963, solo recentemente si sono accumulate sufficienti evidenze scientifiche sulla sua relazione con l'aterosclerosi (in particolar modo coronarica) e l'ischemia. I livelli circolanti di Lp(a) sono principalmente determinati dal gene LPA, senza effetti significativi della dieta o di altri fattori ambientali [2]. Specificamente nei soggetti normolipemici che incorrono – spesso precocemente - in patologie cardiovascolari [1], si ipotizza la Lipoproteina (a) come forte fattore predisponente, per via di molteplici meccanismi patogenici in cui è coinvolta: proaterogeni, protrombotici e proinfiammatori.

Non possiamo addentrarci nei meccanismi molecolari del perchè la Lp(a) risulta più aterogena delle LDL, ma i dati clinici vanno verso questa direzione [2].

Riportiamo testualmente il documento del Giornale Italiano di Aterosclerosi 2017 [2]: *Tuttavia, è auspicabile promuovere la valutazione dei livelli di Lp(a) non solo nei pazienti che hanno già avuto una diagnosi di malattia cardiovascolare, ma anche in programmi di screening di popolazione. Riconoscere pazienti con iper Lp(a) ancora esenti da complicanze cardiovascolari, consente di intervenire sullo stile di vita e di intensificare il trattamento di altri fattori di rischio*.

Dal 2017 andiamo al 2023 [3], gli autori di un importante report scientifico sulla nota rivista *Atherosclerosis* riportano testualmente: "*Why should I measure Lp(a) if I can't lower it*?". *Perché si dovrebbe misurare la Lpa se non posso agire su di essa?* Le risposte degli autori sono esaustive e alla domanda "se è utile introdurre il valore della Lpa come fattore di rischio cardiovascolare" gli autori rispondono in questo modo: l'approccio è quello di includere la Lp(a) nel panel test lipidico del paziente, come raccomandato nella dichiarazione di consenso Lp(a) del 2022 [1], nonché le linee guida della EAS/Società Europea di Cardiologia per la gestione della dislipidemia [4] e le linee guida della Canadian Cardiovascolare Society [5]. **Gli autori sono netti: non ci sono ad oggi motivi che giustifichino il non inserimento del test nella pratica clinica** [3].

Ad oggi questo marcatore è stato sempre indicato come “genetico”, cioè non modificabile secondo la letteratura scientifica, né da alimentazione né dallo stile di vita, né dall’azione farmacologica statin like comunemente utilizzata in pratica clinica per abbattere il fattore del rischio legato al colesterolo LDL.

Reputiamo fondamentale invece conoscere questo fattore di rischio, sia perché, come abbiamo visto ce lo chiede la comunità scientifica, sia perché è fondamentale per costruire la longevità del paziente: sapere se vi è un rischio appurato, anche se di natura genetica, dovrebbe far nascere nel paziente una maggiore attenzione a stile di vita ed alimentazione. **Non è questa la finalità di fare prevenzione?** È fondamentale per pazienti che hanno Lpa aterogene avere ancor di più sotto controllo i fenomeni ossidativi e di inflammaging cellulare. In parole povere: se non posso modulare le Lp(a) con stile di vita e alimentazione (e non tutti sono d’accordo con questo assunto) allora ho ancor più premura di avere un basso stress ossidativo e una bassa infiammazione cellulare.

Recentemente è uscito un ultimo studio scientifico che correla l’aumento di Lp(a) con le calcificazioni coronariche (CAC) o placche ateromasiche [6].

Le nostre conclusioni sono le seguenti:

1. Le caratteristiche aterogene della Lp(a) è che attualmente non è «modificabile» da efficaci strategie alimentari e farmacologiche (sappiamo come l’azione delle statine non ha nessuna efficacia nella loro modulazione). Lo STUDIO PROCARDIS ha dimostrato che c’è una variante genetica del gene APO (A) associata all'aumento del livello plasmatico di Lipoproteina (a). Ad oggi è considerato un marker GENETICO. Questa affermazione potrebbe essere rivista e dovrebbero essere valutati protocolli alimentari/nutraceutici volti alla modulazione della Lp(a).
2. Poiché la Lp(a) è un rischio aterogeno tra virgolette «genetico» e non vi sono ad oggi terapie alimentari, nutraceutiche adattate per modulare questo rischio, resta fondamentale per il clinico agire ancor di più sulla modulazione dell’ossidazione e sull’infiammazione cronica.
3. La Lp(a) è un marker indipendente capace di individuare pazienti asintomatici che sono a rischio di calcificazioni coronariche (CAC).
4. In un recente studio gli autori definiscono gli intervalli di rischio di calcificazioni coronariche (CAC) ed ictus relativi ai livelli di Lpa(a), in relazione alla familiarità, ipertensione, obesità etc. che individuano un paziente a rischio basso (Low), intermedio (Medium), elevato (Hight).

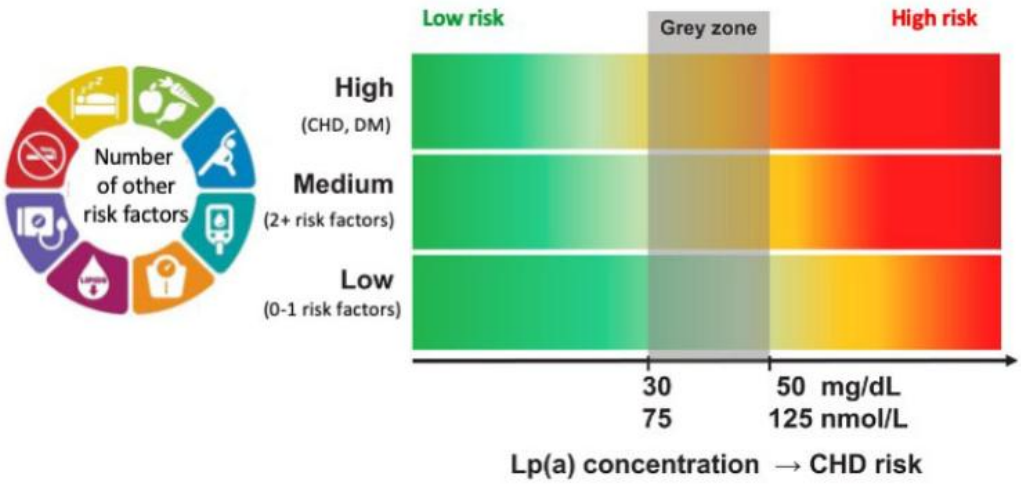

Figure 3
Relationship between Lp(a) concentrations and risk of coronary heart disease respect to concomitant cardiovascular risk factors. CHD, coronary heart disease; DM, diabetes.
Adapted from Kronenberg et al. Atherosclerosis 2023;374:107-20.

In parole più semplici un valore di Lp(a) tra 30-50 mg/dl può avere una incidenza molto bassa per CAC ed ictus, ma potrebbe avere una incidenza anche del 60% in più se il paziente ha dei fattori di rischio correlati (familiarità, ipertensione, obesità, diabete etc.). Valori di Lpa sopra 75 mg/dl sono invece fattori di rischio indipendenti per tutte le categorie di pazienti.

Bibliografia

1. Florian K. et al. **Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement**. European Heart Journal (2022) 43, 3925–3946
2. **Lipoproteina(a) e aterosclerosi: è tempo di trattare! Lipoprotein(a) and Atherosclerosis: it is high time to treat!** Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi 2017; 8 (3): 50-61.
3. Florian Kronenberg. **Frequent questions and responses on the 2022 lipoprotein(a) consensus statement of the European Atherosclerosis Society**. Atherosclerosis 374 (2023) 107–120
4. Mach, C. Baigent, A.L. Catapano, et al. **2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk**, Atherosclerosis 290 (2019) 140–205.
5. G.J. Pearson, G. Thanassoulis, T.J. Anderson, et al. **Canadian cardiovascular society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in adults**, Can. J. Cardiol. 37 (2021) 1129–1150, 2021.
6. **Predictive value of lipoprotein(a) in coronary artery calcification among asymptomatic cardiovascular disease subjects**: A systematic review and meta-analysis. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. (2023) Volume 33, Issue 11.