



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA
Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche
Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche
(D.I.M.I.)

Tesi di laurea

*“Iperlipoproteinemia(a) e rischio cardiovascolare: fenotipo clinico e
ruolo nella riclassificazione del rischio in una coorte ligure”*

Relatrice:

Prof.ssa Pisciotta Livia

Candidata:

Sarafinceanu Ana-Maria

Anno accademico 2025/2026

Ai miei genitori, per aver creduto in me e avermi sostenuta in ogni passo

A mia nonna, che porto con me in ogni traguardo.

Indice

Capitolo 1. Introduzione	1
1.1 Epidemiologia delle malattie cardiovascolari	1
1.2 Update 2025 delle linee guida ESC/EAS	2
1.3 Lipoproteina(a) e rischio cardiovascolare	4
1.3.1 La Lipoproteina(a): struttura e caratteristiche biologiche	4
1.3.2 Metabolismo e fisiopatologia della Lp(a).....	8
1.3.3 Lp(a) come fattore di rischio cardiovascolare	11
1.3.4 La stratificazione del rischio cardiovascolare	15
1.3.5 Il ruolo della Lp(a) nella stratificazione del rischio	18
1.4 Razionale e obiettivi dello studio	21
 Capitolo 2. Pazienti e metodi	 23
2.1 Disegno dello studio	23
2.2 Popolazione in studio	23
2.3 Raccolta dei dati	24
2.4 Valutazione del rischio cardiovascolare	25
2.5 Analisi statistica.....	26
 Capitolo 3. Risultati.....	 29
3.1 Caratteristiche generali della popolazione.....	29
3.2 Confronto tra sesso maschile e femminile.....	30
3.3 Confronto tra classi di età (<65 e ≥65 anni)	31
3.4 Confronto tra prevenzione primaria e prevenzione secondaria	33

3.5 Confronto in base alla presenza di aterosclerosi documentata	34
3.6 Confronto in base alla presenza di ipertensione arteriosa	35
3.7 Confronto in base alla presenza di diabete mellito.....	37
3.8 Valutazione del rischio cardiovascolare mediante SCORE2/SCORE2-OP	37
3.9 Confronto tra punteggio SCORE2/SCORE2-OP e presenza di aterosclerosi documentata.....	37
3.10 Capacità discriminante della Lp(a) rispetto alla presenza di aterosclerosi documentata: analisi della curva ROC	38
3.11 Variazioni longitudinali dal basale al follow-up	40
Capitolo 4. Discussione.....	42
4.1 Sintesi dei principali risultati.....	42
4.2 Il fenotipo clinico della coorte ligure con iperLp(a) e il confronto con la letteratura	43
4.3 Lp(a) e aterosclerosi documentata: interpretazione di un'associazione non significativa	45
4.4 SCORE2/SCORE2-OP e valutazione del rischio nei pazienti con Lp(a) elevata	46
4.5 Effetto della terapia sul profilo lipidico al follow-up	48
4.6 Punti di forza e limiti dello studio	49
Capitolo 5. Conclusioni	52
Bibliografia.....	54
Ringraziamenti	58

Capitolo 1.

Introduzione: Lipoproteina(a) e rischio cardiovascolare

1.1 Epidemiologia delle malattie cardiovascolari

Le malattie cardiovascolari rappresentano tuttora una delle principali sfide della sanità pubblica a livello globale. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, nel 2022 sono state responsabili di circa 19,8 milioni di decessi, corrispondenti a circa il 32% della mortalità complessiva mondiale; circa l'85% di tali decessi è riconducibile a infarto miocardico e ictus. Nonostante i progressi ottenuti nella prevenzione e nel trattamento, il carico cardiovascolare rimane elevato e una quota rilevante degli eventi è correlata alla presenza di fattori di rischio modificabili come il fumo, l'alimentazione non corretta, l'inattività fisica, l'obesità, l'ipertensione arteriosa, le alterazioni del metabolismo glucidico e le dislipidemie (World Health Organization, 2025).

Anche nel contesto europeo le malattie cardiovascolari costituiscono una delle principali cause di mortalità e disabilità. Secondo il più recente rapporto dell'European Society of Cardiology (ESC), nel 2023 circa 121 milioni di persone vivevano con una patologia cardiovascolare nei Paesi membri dell'ESC, con circa 9,3 milioni di nuovi casi e oltre 3 milioni di decessi attribuibili a cause cardiovascolari. Sebbene negli ultimi decenni si sia osservata una riduzione dei tassi di mortalità, permangono importanti differenze tra paesi e gruppi di popolazione, legate anche alla diversa distribuzione dei fattori di rischio cardiovascolari (Timmis et al., 2026).

In Italia, le malattie del sistema circolatorio, comprendenti principalmente cardiopatia ischemica, malattie cerebrovascolari e altre patologie cardiache, rappresentano ancora la prima causa di morte; i dati più recenti disponibili indicano che nel 2023 hanno

determinato circa il 31% di tutti i decessi (ISTAT, 2026). I dati nazionali evidenziano inoltre una significativa eterogeneità territoriale nella mortalità cardiovascolare e nella prevalenza dei principali fattori di rischio (Asta et al., 2025).

La natura multifattoriale della malattia cardiovascolare rende quindi fondamentale non solo l'identificazione dei singoli fattori di rischio, ma anche la valutazione del loro effetto complessivo sul rischio individuale. La prevenzione cardiovascolare moderna si basa pertanto sulla stratificazione del rischio globale, integrando i fattori di rischio tradizionali con ulteriori condizioni e biomarcatori capaci di affinare la stima prognostica (Mach et al., 2025).

1.2 Update 2025 delle linee guida ESC/EAS

L'Update del 2025 delle linee guida ESC/EAS sulla gestione delle dislipidemie ha aggiornato alcuni aspetti della valutazione del rischio cardiovascolare e delle strategie di trattamento lipidico, mantenendo un approccio fondato sulla stima del rischio globale e sulla successiva modulazione dell'intensità terapeutica. Le categorie di rischio comprendono rischio basso, moderato, alto e molto alto; per i soggetti nei quali è appropriato l'impiego di SCORE2/SCORE2-OP, le soglie riportate sono rispettivamente $<2\%$ nel basso rischio, $\geq 2\%$ e $<10\%$ nel rischio moderato, $\geq 10\%$ e $<20\%$ nell'alto rischio e $\geq 20\%$ nel rischio molto alto. Tali strumenti consentono di stimare il rischio a 10 anni di eventi cardiovascolari fatali e non fatali (Mach et al., 2025).

Lo SCORE2 è raccomandato nelle persone apparentemente sane di età inferiore a 70 anni, mentre lo SCORE2-OP è raccomandato nei soggetti di età pari o superiore a 70 anni, in assenza di ASCVD (malattia cardiovascolare aterosclerotica) nota, diabete mellito, malattia renale cronica e specifiche condizioni genetiche o rare del metabolismo lipidico o della pressione arteriosa. Al contrario, la presenza di ASCVD documentata

cl clinicamente o in modo inequivocabile all'imaging identifica una condizione di rischio molto alto; tra gli esempi riportati figurano sindrome coronarica acuta, coronaropatia cronica, rivascolarizzazione, ictus/TIA, arteriopatia periferica e placche significative documentate mediante imaging vascolare (Mach et al., 2025).

Un elemento particolarmente rilevante per la stratificazione individuale è rappresentato dai modificatori del rischio, da considerare soprattutto nei soggetti a rischio moderato o prossimi alle soglie decisionali. Tra questi, l'aggiornamento ESC/EAS include la familiarità per malattia cardiovascolare prematura, l'obesità, l'inattività fisica, alcune condizioni cliniche e, tra i biomarcatori, la hs-CRP persistentemente elevata e la Lp(a) elevata. Anche la presenza di aterosclerosi coronarica subclinica all'imaging o di un CAC score aumentato può essere considerata per migliorare la classificazione del rischio (Mach et al., 2025).

Per la Lp(a), l'Update del 2025 formula, inoltre, una raccomandazione specifica: valori superiori a 50 mg/dL o a 105 nmol/L dovrebbero essere considerati negli adulti come fattore in grado di aumentare il rischio cardiovascolare, con un incremento del rischio progressivamente maggiore all'aumentare della concentrazione. Tale indicazione va letta insieme al principio che la relazione tra Lp(a) e rischio è continua e che le soglie operative non rappresentano una discontinuità biologica assoluta (Mach et al., 2025).

La categoria di rischio globale rimane infine centrale nella definizione degli obiettivi di LDL-colesterolo e nell'intensità dell'intervento terapeutico. Questo aspetto assume particolare importanza nei soggetti con Lp(a) elevata, nei quali la gestione clinica attuale si basa soprattutto sull'ottimizzazione dei fattori di rischio modificabili e sul raggiungimento dei target lipidici appropriati alla classe di rischio (Mach et al., 2025; Catapano et al., 2025).

1.3 Lipoproteina(a) e rischio cardiovascolare

La Lipoproteina(a) rappresenta oggi uno dei fattori di rischio cardiovascolare più rilevanti tra quelli non sempre inclusi nella valutazione clinica ordinaria. La sua importanza deriva dalla combinazione di tre caratteristiche: è una particella aterogena, è fortemente determinata dal patrimonio genetico ed è associata in modo causale a malattia cardiovascolare aterosclerotica e stenosi valvolare aortica. Ne vengono quindi descritti la struttura, il metabolismo, la fisiopatologia e il ruolo nella stratificazione del rischio, con particolare attenzione alle implicazioni cliniche della misurazione (Nordestgaard e Langsted, 2016; Kronenberg et al., 2022; Koschinsky et al., 2024).

1.3.1 La Lipoproteina(a): struttura e caratteristiche biologiche

La Lipoproteina(a), comunemente indicata come Lp(a), è una particella lipoproteica peculiare perché unisce in un'unica struttura caratteristiche proprie delle lipoproteine aterogene e caratteristiche riconducibili al sistema fibrinolitico. Dal punto di vista morfologico può essere considerata una particella simile alle LDL, poiché contiene un nucleo lipidico e una molecola di apolipoproteina B-100, ma si distingue da esse per la presenza aggiuntiva dell'apolipoproteina(a), legata all'apoB-100 mediante un ponte disolfuro. Questa architettura ibrida ha suggerito un possibile collegamento biologico tra deposizione lipidica, infiammazione della parete vascolare e fenomeni trombotici (Maranhão et al., 2014; Khovidhunkit, 2023; Farzam et al., 2024).

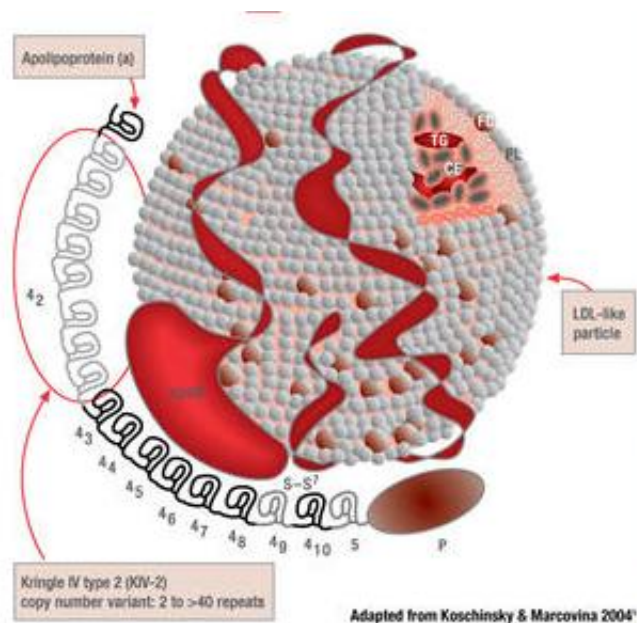


Figura 1. Struttura schematica della lipoproteina(a): una particella LDL-like contenente apoB-100 e legata mediante ponte disolfuro all'apolipoproteina(a), caratterizzata dai domini kringle. Tratto da Koschinsky e Marcovina, 2004.

La componente LDL-like della particella contiene colesterolo, fosfolipidi e apoB-100, elementi che le conferiscono caratteristiche aterogene e la capacità di contribuire all'accumulo lipidico subendoteliale. Tuttavia, la specificità biologica della Lp(a) non deriva soltanto dal suo contenuto lipidico, ma soprattutto dall'apo(a), una glicoproteina molto variabile per dimensioni e organizzata in domini ripetuti denominati kringle. Per questo motivo, la Lp(a) non può essere considerata una semplice variante quantitativa delle LDL: rappresenta una particella distinta, con proprietà strutturali e funzionali proprie (Maranhão et al., 2014; Santonastaso et al., 2020).

L'apolipoproteina(a) presenta un'elevata omologia con il plasminogeno, in particolare con alcuni domini kringle coinvolti nei legami con residui lisinici. Questa somiglianza ha avuto un ruolo centrale nello sviluppo delle ipotesi fisiopatologiche sulla Lp(a), perché ha suggerito fin dall'inizio una possibile interferenza con la fibrinolisi e con i processi di

riparazione vascolare. La presenza di una regione proteasica inattiva differenzia comunque apo(a) dal plasminogeno funzionale e rende più complessa l'interpretazione dei suoi effetti biologici (Boffa e Koschinsky, 2016; Khovidhunkit, 2023).

Un ulteriore elemento distintivo è rappresentato dal fatto che la Lp(a) trasporta una quota rilevante di fosfolipidi ossidati. Tali molecole sono biologicamente attive e possono amplificare segnali infiammatori, stress ossidativo e calcificazione valvolare. La loro associazione con la Lp(a) contribuisce a spiegare perché l'eccesso di questa lipoproteina sia legato non solo alla formazione della placca aterosclerotica, ma anche alla progressione della stenosi valvolare aortica calcifica (Kronenberg et al., 2022; Di Fusco et al., 2023; Kamstrup et al., 2024).

La concentrazione plasmatica di Lp(a) è espressa nella pratica clinica in mg/dL o in nmol/L, due unità che non sono direttamente convertibili con un fattore fisso a causa della variabilità dimensionale dell'apo(a). Questa criticità analitica ha importanti implicazioni interpretative, perché due individui con la stessa massa possono avere un diverso numero di particelle e viceversa. Per tale ragione le linee di indirizzo più recenti insistono sulla necessità di utilizzare metodi di laboratorio standardizzati e, quando possibile, indipendenti dalla dimensione isoformica (Kronenberg et al., 2022; Koschinsky et al., 2024; Yuen et al., 2024).

L'apolipoproteina(a) è il principale determinante dell'identità biologica della Lp(a). La sua struttura deriva dal gene LPA, localizzato sul cromosoma 6, e comprende più domini kringle IV, un dominio kringle V e una regione proteasica inattiva. Tra questi domini, il numero di copie del kringle IV tipo 2 varia ampiamente tra gli individui e determina isoforme di apo(a) di diversa grandezza. In termini generali, le isoforme più piccole sono associate a concentrazioni plasmatiche più elevate di Lp(a), mentre le isoforme più grandi

tendono a essere associate a livelli inferiori (Coassin e Kronenberg, 2022; Khovidhunkit, 2023; Farzam et al., 2024).

Le analisi genetiche più recenti hanno mostrato che oltre il novanta per cento della variabilità delle concentrazioni di Lp(a) è geneticamente determinato. Questo dato distingue la Lp(a) da altri parametri lipidici, come LDL-colesterolo e trigliceridi, più sensibili a dieta, peso corporeo, attività fisica e comorbidità metaboliche. La forte ereditarietà spiega perché i livelli di Lp(a) siano relativamente stabili durante la vita adulta e perché una singola misurazione possa avere valore informativo duraturo nella maggior parte dei soggetti (Coassin e Kronenberg, 2022; Kronenberg et al., 2022; Koschinsky et al., 2024).

La variabilità genetica della Lp(a) non è distribuita in modo uniforme tra le popolazioni. Le concentrazioni mediane e la distribuzione dei valori differiscono tra gruppi ancestrali, con livelli medi generalmente più elevati in alcune popolazioni di origine africana rispetto a popolazioni europee o asiatiche. Questo aspetto è clinicamente rilevante perché l'interpretazione del rischio deve evitare semplificazioni etniche e deve considerare il valore individuale nel contesto del rischio cardiovascolare globale (Coassin e Kronenberg, 2022; Ciffone et al., 2024; Kamstrup et al., 2024).

La natura genetica della Lp(a) ha anche implicazioni familiari. Un valore elevato in un individuo suggerisce la possibilità che parenti di primo grado presentino livelli analogamente aumentati e un rischio cardiovascolare potenzialmente sottostimato dagli strumenti convenzionali. Le raccomandazioni più recenti propongono infatti lo screening a cascata in presenza di valori elevati, storia familiare di aterosclerosi prematura o ipercolesterolemia familiare, con l'obiettivo di individuare precocemente persone a rischio aumentato (Kronenberg et al., 2022; Koschinsky et al., 2024; Ciffone et al., 2024).

1.3.2 Metabolismo e fisiopatologia della Lp(a)

La Lp(a) è prodotta prevalentemente a livello epatico. L'apo(a) viene sintetizzata dagli epatociti e successivamente assemblata con una particella contenente apoB-100, attraverso un legame covalente che dà origine alla lipoproteina matura. La produzione epatica rappresenta quindi il punto centrale della regolazione quantitativa della Lp(a), mentre il contributo di fattori ambientali e nutrizionali appare generalmente modesto rispetto al peso della genetica (Maranhão et al., 2014; Kronenberg et al., 2022; Khovidhunkit, 2023).

La dimensione dell'isoforma di apo(a) influenza la produzione e la secrezione della particella. Le isoforme più grandi sembrano essere più soggette a degradazione intracellulare nel reticolo endoplasmatico, con conseguente minore rilascio in circolo, mentre le isoforme più piccole sono associate a tassi produttivi più elevati. Questo meccanismo contribuisce a spiegare la relazione inversa tra grandezza dell'apo(a) e concentrazione plasmatica di Lp(a), anche se la presenza di varianti genetiche aggiuntive può modificarne l'effetto (Coassin e Kronenberg, 2022; Kronenberg et al., 2022).

Una caratteristica importante della Lp(a) è la relativa stabilità dei suoi livelli nel tempo. A differenza di altri parametri metabolici, la concentrazione non varia in modo sostanziale con il digiuno, con le oscillazioni dietetiche quotidiane o con la maggior parte degli interventi sullo stile di vita. Questo non significa che la Lp(a) sia biologicamente immobile: stati infiammatori, malattia renale, condizioni epatiche e alcune terapie possono modificarne i valori, ma nella maggior parte degli adulti il dato conserva un significato stabile (Khovidhunkit, 2023; Kronenberg et al., 2022; Farzam et al., 2024).

La clearance della Lp(a) è meno definita rispetto alla produzione. Sono stati ipotizzati diversi recettori e vie di rimozione, inclusi meccanismi epatici e renali, ma nessuna via sembra spiegare da sola il catabolismo della particella. Le evidenze disponibili suggeriscono che la concentrazione plasmatica dipenda soprattutto dalla produzione più che dalla clearance, aspetto coerente con l'interesse terapeutico verso strategie capaci di ridurre la sintesi di apo(a) (Maranhão et al., 2014; Kronenberg et al., 2022; Khovidhunkit, 2023).

La malattia renale rappresenta una condizione in cui i livelli di Lp(a) possono aumentare, probabilmente per alterazioni della rimozione e per modificazioni del metabolismo lipoproteico associate alla ridotta funzione renale. Al contrario, la compromissione epatica può determinare concentrazioni più basse, coerentemente con il ruolo del fegato nella sintesi della particella. Queste osservazioni confermano che la genetica domina il quadro, ma non elimina completamente l'influenza dello stato clinico del paziente (Khovidhunkit, 2023; Kronenberg et al., 2022).

La patogenicità della Lp(a) deriva dalla convergenza di più meccanismi. Il primo è pro-aterogeno: come particella contenente apoB-100, la Lp(a) può penetrare nella parete arteriosa, legarsi a componenti della matrice extracellulare e contribuire alla formazione della placca. Questo effetto si sovrappone in parte a quello delle LDL, ma può risultare più marcato per la presenza di apo(a) e di fosfolipidi ossidati, che favoriscono ritenzione, infiammazione e risposta immunitaria locale (Nordestgaard e Langsted, 2016; Kronenberg et al., 2022; Di Fusco et al., 2023).

I fosfolipidi ossidati associati alla Lp(a) possono attivare cellule endoteliali, monociti e macrofagi, promuovendo l'espressione di molecole di adesione, chemochine e mediatori infiammatori. Questo contribuisce al reclutamento di cellule infiammatorie nella parete

vascolare e alla progressione della lesione aterosclerotica. In tale prospettiva, la Lp(a) non è solo un veicolo passivo di colesterolo, ma può contribuire ad amplificare l'interazione tra lipidi ossidati e risposta immunitaria vascolare (Di Fusco et al., 2023; Kronenberg et al., 2022; Kamstrup et al., 2024).

Il profilo pro-trombotico della Lp(a) è stato storicamente collegato all'omologia tra apo(a) e plasminogeno. L'ipotesi biologica è che apo(a), competendo con il plasminogeno per siti di legame su fibrina, cellule endoteliali o componenti della matrice, possa ostacolare la fibrinolisi e favorire la persistenza del trombo. Le evidenze sperimentali in vitro sostengono diverse interazioni potenzialmente procoagulanti o antifibrinolitiche, ma la dimostrazione del loro peso negli eventi clinici umani resta più complessa (Boffa e Koschinsky, 2016; Maranhão et al., 2014).

La letteratura più recente invita infatti a distinguere tra trombosi arteriosa, integrata con aterosclerosi e infiammazione, e trombosi venosa. Le evidenze epidemiologiche e genetiche supportano fortemente l'associazione tra Lp(a) e malattia cardiovascolare aterosclerotica, mentre non confermano in modo convincente un'associazione causale con il tromboembolismo venoso. Questo dato ridimensiona l'idea di una semplice azione pro-trombotica generalizzata e suggerisce un ruolo più specifico nel contesto della placca aterosclerotica e della valvola aortica (Boffa e Koschinsky, 2016; Kronenberg et al., 2022; Kamstrup et al., 2024).

La Lp(a) può contribuire anche alla calcificazione valvolare aortica. Il legame con i fosfolipidi ossidati e con vie infiammatorie favorisce processi di differenziazione osteogenica delle cellule valvolari interstiziali e deposizione di calcio. Questo meccanismo fornisce una base biologica all'associazione osservata tra livelli elevati di

Lp(a), calcificazione della valvola aortica e stenosi aortica clinicamente significativa (Kronenberg et al., 2022; Di Fusco et al., 2023; Kamstrup et al., 2024).

Nel complesso, l'effetto della Lp(a) non può essere ricondotto a un singolo meccanismo. La particella agisce come lipoproteina aterogena, vettore di lipidi ossidati, modulatore dell'infiammazione vascolare e possibile modulatore dei processi fibrinolitici locali. Questa molteplicità contribuisce a spiegare perché livelli elevati di Lp(a) possano avere un impatto clinico anche in soggetti con LDL-colesterolo apparentemente controllato e perché la riduzione specifica della Lp(a) sia oggi considerata un obiettivo di ricerca rilevante (Boffa e Koschinsky, 2016; Nordestgaard e Langsted, 2016; Kronenberg et al., 2022; Di Fusco et al., 2023)

1.3.3 Lp(a) come fattore di rischio cardiovascolare

Le evidenze epidemiologiche hanno progressivamente trasformato la Lp(a) da marcatore biochimico di interesse specialistico a fattore di rischio cardiovascolare riconosciuto. Studi osservazionali, metanalisi e analisi genetiche hanno mostrato che concentrazioni più elevate sono associate a un aumento del rischio di eventi aterosclerotici maggiori. La relazione appare in larga misura indipendente dai fattori di rischio tradizionali e dal profilo lipidico convenzionale, aspetto che rafforza il valore aggiuntivo della sua misurazione (Nordestgaard e Langsted, 2016; Waldeyer et al., 2017; Kronenberg et al., 2022).

Un passaggio centrale nella valutazione della causalità è stato fornito dagli studi di randomizzazione mendeliana. Poiché le varianti genetiche del locus LPA determinano livelli di Lp(a) per tutta la vita, esse consentono di stimare l'effetto dell'esposizione prolungata riducendo il rischio di confondimento e causalità inversa tipico degli studi

osservazionali. Queste analisi hanno sostenuto un ruolo causale della Lp(a) nell'infarto miocardico, nella malattia coronarica e nella stenosi valvolare aortica (Nordestgaard e Langsted, 2016; Kronenberg et al., 2022; Kamstrup et al., 2024).

Il rischio associato alla Lp(a) non sembra seguire una soglia biologica netta, ma aumenta progressivamente all'aumentare della concentrazione. Nella pratica clinica vengono tuttavia utilizzate soglie operative per facilitare l'interpretazione. L'Update ESC/EAS 2025 considera valori di Lp(a) superiori a 50 mg/dL o a 105 nmol/L come fattore di incremento del rischio cardiovascolare; l'accostamento delle due soglie non deve tuttavia essere interpretato come una conversione matematica fissa tra mg/dL e nmol/L, poiché la relazione tra le due unità dipende dalle caratteristiche isoformiche di apo(a) e dal metodo analitico (Kronenberg et al., 2022; Mach et al., 2025).

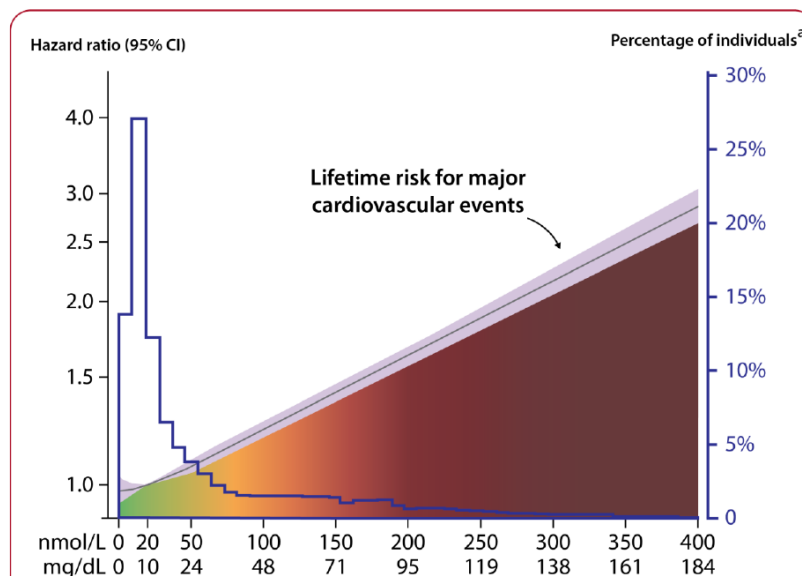


Figura 2. Associazione tra concentrazione di Lp(a) e rischio cardiovascolare maggiore nel corso della vita. Il rischio di eventi cardiovascolari maggiori aumenta progressivamente con l'aumentare dei livelli di Lp(a), senza una soglia biologica netta. Tratto da ESC/EAS, 2025.

Nei soggetti con valori molto elevati di Lp(a), il rischio cardiovascolare cumulativo può avvicinarsi a quello osservato in condizioni ereditarie ad alto impatto, come

l'ipercolesterolemia familiare eterozigote. Questo confronto sottolinea come la Lp(a) elevata non rappresenti una semplice anomalia laboratoristica, ma un'esposizione aterogena persistente capace di modificare la traiettoria di rischio individuale (Nurmohamed et al., 2022; Kronenberg et al., 2022; Catapano et al., 2025).

La metanalisi del consorzio BiomarCaRE ha confermato l'associazione tra Lp(a) elevata e rischio cardiovascolare in popolazioni europee, evidenziando anche differenze regionali e possibili interazioni con condizioni cliniche come il diabete. Questi dati suggeriscono che la Lp(a) debba essere letta nel contesto del rischio complessivo, non come variabile isolata. Il suo significato clinico va pertanto interpretato alla luce degli altri fattori di rischio presenti e del profilo individuale del paziente (Waldeyer et al., 2017; Kronenberg et al., 2022).

Le prove oggi disponibili indicano inoltre che la Lp(a) conserva valore predittivo anche in pazienti trattati con terapie ipolipemizzanti e con LDL-colesterolo ridotto. Questo aspetto è importante perché mette in luce il concetto di rischio residuo lipidico: l'abbassamento delle LDL resta fondamentale, ma non elimina necessariamente il contributo della Lp(a). Di conseguenza, conoscere il valore di Lp(a) può orientare una gestione più intensiva degli altri fattori di rischio cardiovascolare (Di Fusco et al., 2023; Ciffrone et al., 2024; Kamstrup et al., 2024).

La relazione più consolidata tra Lp(a) e patologia cardiovascolare riguarda la malattia coronarica. Livelli elevati sono associati a maggiore rischio di aterosclerosi coronarica, infarto miocardico e rivascolarizzazione. Tale associazione è coerente con il profilo biologico della particella, che combina trasporto di colesterolo, presenza di apoB-100, ritenzione nella parete arteriosa e capacità di veicolare fosfolipidi ossidati (Nordestgaard e Langsted, 2016; Kronenberg et al., 2022; Farzam et al., 2024).

L'associazione con la malattia cerebrovascolare è più sfumata rispetto a quella coronarica, ma resta clinicamente rilevante. Le evidenze suggeriscono un rapporto più forte con ictus ischemico di origine aterosclerotica o da malattia delle grandi arterie, mentre l'associazione è meno chiara per sottotipi cardioembolici, ad esempio associati alla fibrillazione atriale. Questo suggerisce che la Lp(a) sia maggiormente coinvolta nei processi aterotrombotici arteriosi piuttosto che rappresentare un generico fattore di trombosi (Kronenberg et al., 2022; Kamstrup et al., 2024).

La stenosi valvolare aortica calcifica rappresenta uno degli ambiti più rilevanti emersi negli ultimi anni. Dati epidemiologici e genetici indicano che il locus LPA e livelli elevati di Lp(a) sono associati a calcificazione valvolare e a maggiore rischio di stenosi aortica. Questo legame amplia la prospettiva clinica oltre l'aterosclerosi coronarica e mostra che la Lp(a) può contribuire a processi patologici in cui infiammazione, ossidazione lipidica e mineralizzazione tissutale sono strettamente connessi (Kronenberg et al., 2022; Di Fusco et al., 2023; Kamstrup et al., 2024).

La Lp(a) è stata studiata anche in relazione alla malattia arteriosa periferica e ad altre manifestazioni aterosclerotiche. Pur con una forza di evidenza variabile tra distretti, il filo conduttore è la capacità della particella di partecipare a lesioni arteriose croniche in presenza di infiammazione locale e danno endoteliale. Tali osservazioni supportano la considerazione della Lp(a) nell'ambito della valutazione complessiva del rischio cardiovascolare del paziente (Maranhão et al., 2014; Kronenberg et al., 2022).

1.3.4 La stratificazione del rischio cardiovascolare

La stratificazione del rischio cardiovascolare rappresenta il processo attraverso cui si stima la probabilità che un individuo sviluppi eventi cardiovascolari in un determinato arco temporale. Tradizionalmente essa si basa su età, sesso, pressione arteriosa, abitudine al fumo, colesterolo totale, HDL-colesterolo, diabete e storia clinica. Questi fattori restano fondamentali perché sono ampiamente validati e, per una parte di essi, modificabili, oltre a essere alla base delle principali decisioni preventive (Kronenberg et al., 2022; Yuen et al., 2024).

Nella prevenzione primaria, gli strumenti SCORE2 e SCORE2-OP consentono di stimare il rischio a 10 anni di eventi cardiovascolari fatali e non fatali nei soggetti per i quali tali algoritmi sono indicati. L'Update ESC/EAS 2025 distingue, sulla base dello score, rischio basso ($<2\%$), moderato ($\geq 2\%$ e $<10\%$), alto ($\geq 10\%$ e $<20\%$) e molto alto ($\geq 20\%$). La valutazione deve tuttavia essere integrata con la presenza di condizioni cliniche che definiscono direttamente categorie di rischio più elevate e con eventuali modificatori del rischio (Mach et al., 2025).

La valutazione del rischio assoluto è essenziale anche per interpretare correttamente la Lp(a). Lo stesso valore di Lp(a) può avere implicazioni diverse in un giovane senza altri fattori di rischio rispetto a un adulto con diabete, ipertensione o precedente evento cardiovascolare. Per questo motivo i documenti di consenso raccomandano di non leggere la Lp(a) come dato isolato, ma di integrarla nel profilo complessivo del paziente (Kronenberg et al., 2022; Koschinsky et al., 2024; Yuen et al., 2024).

Molti dei fattori tradizionali del rischio cardiovascolare sono modificabili e possono essere oggetto di interventi efficaci. La riduzione dell'LDL-colesterolo, il controllo pressorio, la cessazione del fumo, la gestione del diabete e il miglioramento dello stile di

vita sono pilastri consolidati della prevenzione. Nei soggetti con Lp(a) elevata, l'importanza di questi interventi aumenta, perché il controllo dei fattori modificabili può contribuire a ridurre il rischio cardiovascolare complessivo associato a un'elevata Lp(a) (Kronenberg et al., 2022; Koschinsky et al., 2024; Ciffone et al., 2024).

Gli score tradizionali sono particolarmente utili nella prevenzione primaria, ma devono essere applicati con giudizio. Età e sesso pesano fortemente sulla stima del rischio a dieci anni, con il risultato che soggetti giovani portatori di fattori genetici sfavorevoli possono apparire a basso rischio nel breve termine pur avendo un rischio cumulativo elevato nel corso della vita. La Lp(a), essendo prevalentemente determinata geneticamente e relativamente stabile nel tempo, rappresenta un esempio di esposizione a lungo termine non pienamente riflessa dalla stima del rischio a dieci anni (Nurmohamed et al., 2022; Yuen et al., 2024).

La stratificazione moderna tende quindi a distinguere tra rischio a dieci anni, rischio nel corso della vita e rischio residuo. Il rischio a dieci anni guida molte decisioni farmacologiche, il rischio nel corso della vita assume particolare importanza nei soggetti giovani, mentre il rischio residuo riguarda pazienti già trattati che conservano una probabilità elevata di eventi. La Lp(a) può incidere su tutte e tre queste dimensioni, ma il suo peso emerge con particolare chiarezza nel rischio cumulativo e nel rischio residuo (Kamstrup et al., 2024; Koschinsky et al., 2024).

Un approccio equilibrato non sostituisce gli score convenzionali con la Lp(a), ma usa la Lp(a) per perfezionare la lettura clinica. In questo senso, la misurazione della Lp(a) non rappresenta un'alternativa al controllo dei fattori tradizionali, bensì uno strumento aggiuntivo per decidere quanto intensamente intervenire e quali soggetti meritino

maggior attenzione preventiva (Kronenberg et al., 2022; Ciffone et al., 2024; Yuen et al., 2024).

Gli strumenti convenzionali di valutazione del rischio sono fondamentali, ma presentano alcuni limiti nella stima del rischio del singolo individuo. Essi stimano probabilità medie derivate da coorti, mentre il rischio personale può essere influenzato da fattori genetici, storia familiare, esposizioni pregresse e biomarcatori non inclusi nel modello. La Lp(a) rientra tra questi determinanti, poiché può aumentare il rischio anche in presenza di un profilo lipidico apparentemente accettabile (Nurmohamed et al., 2022; Kronenberg et al., 2022).

Un limite riguarda la possibile sottostima del rischio nei soggetti giovani. Gli score a dieci anni possono infatti non riflettere pienamente il rischio cumulativo nel corso della vita: un adulto giovane con Lp(a) molto elevata può risultare formalmente a basso rischio nel breve termine nonostante un'esposizione aterogena prolungata. Ciò può ritardare l'identificazione di soggetti nei quali sarebbe opportuno intensificare le strategie preventive (Nurmohamed et al., 2022; Yuen et al., 2024).

Un ulteriore limite riguarda la valutazione del rischio residuo nei pazienti già trattati. Gli score tradizionali e i target terapeutici tendono a concentrarsi su variabili modificabili come LDL-colesterolo e pressione arteriosa; tuttavia, il raggiungimento dei target non elimina necessariamente il rischio cardiovascolare associato a livelli elevati di Lp(a). Questo aspetto è particolarmente rilevante nei pazienti con eventi ricorrenti nonostante terapia ottimale o in presenza di stenosi valvolare aortica progressiva (Di Fusco et al., 2023; Kronenberg et al., 2022; Ciffone et al., 2024).

L'aggiunta della Lp(a) agli algoritmi di rischio migliora solo modestamente la discriminazione statistica a livello di popolazione, come spesso accade per i singoli biomarcatori. Tuttavia, il valore clinico non coincide sempre con l'incremento globale di performance del modello. In un individuo specifico, soprattutto se vicino a una soglia decisionale, un valore elevato di Lp(a) può modificare l'intensità della prevenzione e la comunicazione del rischio (Kronenberg et al., 2022; Yuen et al., 2024).

I limiti degli score convenzionali non ne riducono l'utilità, ma indicano la necessità di integrarli con informazioni aggiuntive. La Lp(a) è particolarmente adatta a questo ruolo perché è relativamente stabile, ereditaria e associata in modo causale a esiti clinici rilevanti. La sua inclusione nella valutazione del rischio può quindi contribuire a una più accurata individualizzazione della prevenzione cardiovascolare (Kronenberg et al., 2022; Koschinsky et al., 2024; Cifone et al., 2024).

1.3.5 Il ruolo della Lp(a) nella stratificazione del rischio

Definire la Lp(a) come modificatore del rischio significa riconoscere che essa può spostare verso l'alto la probabilità individuale di eventi rispetto a quanto previsto dagli strumenti tradizionali. Questo effetto è particolarmente rilevante nei soggetti a rischio moderato o prossimi alle soglie decisionali, nei quali una maggiore precisione può orientare decisioni preventive più intensive. La Lp(a) non sostituisce i fattori tradizionali, ma ne modifica l'interpretazione alla luce di un'esposizione genetica persistente (Kronenberg et al., 2022; Koschinsky et al., 2024; Yuen et al., 2024).

L'aggiornamento ESC/EAS 2025 colloca esplicitamente la Lp(a) tra i modificatori del rischio da considerare oltre la stima ottenuta con SCORE2/SCORE2-OP. In particolare, valori >50 mg/dL (>105 nmol/L) sono indicati come fattore di incremento del rischio

cardiovascolare (classe IIa, livello di evidenza B). Il dato di Lp(a) deve quindi essere interpretato nel contesto del rischio globale e può acquisire particolare rilevanza nei pazienti a rischio moderato o prossimi a una soglia decisionale (Mach et al., 2025).

Nello stesso contesto, la presenza di aterosclerosi coronarica subclinica documentata all'imaging o di un CAC score aumentato può essere considerata come ulteriore modificatore del rischio per affinare la classificazione. L'integrazione degli score convenzionali con la Lp(a) e con le informazioni ottenute dall'imaging può pertanto contribuire a una valutazione più individualizzata del rischio cardiovascolare (Mach et al., 2025).

La roadmap italiana del 2025 sottolinea che il significato della Lp(a) varia anche in relazione al contesto clinico. Nelle coorti di prevenzione primaria, l'aumento dei livelli di Lp(a) si associa in modo continuo al rischio di un primo evento, mentre nei pazienti con aterosclerosi già nota la Lp(a) rappresenta una componente del rischio residuo e si associa a un rischio di eventi che può persistere anche quando l'LDL-colesterolo è adeguatamente controllato. Ne deriva la necessità di integrare il valore di Lp(a) con la storia clinica personale e con gli altri determinanti di rischio (Catapano et al., 2025).

La principale implicazione clinica della misurazione della Lp(a) è l'identificazione di una componente di rischio cardiovascolare non necessariamente rilevata dai fattori tradizionali. Il test richiede un prelievo ematico non necessariamente a digiuno e, nella maggior parte degli adulti, può essere eseguito una sola volta nella vita, poiché i livelli sono in larga parte geneticamente determinati e relativamente stabili nel tempo. La diffusione della misurazione rimane tuttavia inferiore rispetto alla sua rilevanza clinica (Kronenberg et al., 2022; Ciffone et al., 2024; Koschinsky et al., 2024).

La standardizzazione del dosaggio rimane un aspetto essenziale. La variabilità dimensionale dell'apo(a) può influenzare la misurazione e non consente di adottare un fattore fisso di conversione tra mg/dL e nmol/L. Il risultato deve pertanto essere interpretato nell'unità e secondo il metodo utilizzato dal laboratorio, evitando conversioni approssimative tra massa e concentrazione molare (Kronenberg et al., 2022; Koschinsky et al., 2024; Catapano et al., 2025).

Sul piano pratico, il risultato deve essere comunicato in modo chiaro. Un valore elevato non equivale a una diagnosi di malattia, ma si associa a un aumento del rischio cardiovascolare nel tempo. La gestione clinica non consiste soltanto nel registrare il dato, ma nel rivedere l'intero profilo di rischio: obiettivi di LDL-colesterolo, pressione arteriosa, controllo glicemico, fumo, peso corporeo, alimentazione, attività fisica e aderenza terapeutica (Ciffone et al., 2024; Yuen et al., 2024).

In assenza di una terapia specifica approvata per la riduzione della Lp(a) e con un beneficio sugli eventi cardiovascolari non ancora definitivamente dimostrato, la gestione del paziente con Lp(a) elevata si concentra sull'ottimizzazione degli altri fattori di rischio cardiovascolare e sul raggiungimento dei target lipidici raccomandati per la classe di rischio. Gli inibitori di PCSK9 possono ridurre moderatamente la Lp(a), mentre terapie mirate alla produzione di apo(a), tra cui oligonucleotidi antisenso e small interfering RNA, sono state e sono oggetto di studi clinici avanzati (Chiesa et al., 2023; Catapano et al., 2025).

Nel settembre 2026 è stato tuttavia comunicato che lo studio di fase 3 Lp(a)HORIZON, condotto con l'oligonucleotide antisenso Pelacarsen in pazienti con malattia cardiovascolare e Lp(a) elevata, non ha raggiunto l'endpoint primario di riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori nonostante la riduzione delle concentrazioni di Lp(a); i

risultati completi non sono ancora stati pubblicati e sono in corso studi di esito con altri farmaci (TCTMD, 2026).

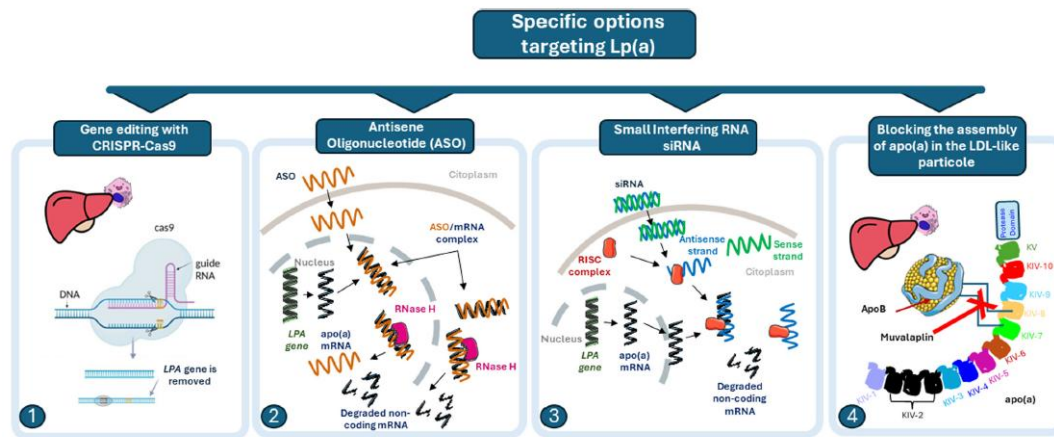


Figura 3. Principali strategie terapeutiche specificamente rivolte alla riduzione della Lp(a), comprendenti gene editing, oligonucleotidi antisense, small interfering RNA (siRNA) e blocco dell'assemblaggio di apo(a). Tratto da Baragetti et al., 2024.

1.4 Razionale e obiettivi dello studio

Le evidenze attuali indicano che la Lp(a) costituisce un determinante causale e prevalentemente genetico del rischio cardiovascolare, non pienamente rappresentato dagli strumenti convenzionali di stima. La sua interpretazione richiede tuttavia un approccio integrato, nel quale il valore della Lp(a) venga letto insieme ai fattori di rischio tradizionali, alla presenza di aterosclerosi documentata e al contesto di prevenzione primaria o secondaria. Questo approccio è coerente sia con l'Update ESC/EAS 2025 sia con i più recenti documenti italiani di indirizzo sulla gestione del paziente con Lp(a) elevata (Mach et al., 2025; Catapano et al., 2025).

Su queste basi si inserisce l'analisi della popolazione afferente al Centro Dislipidemie dell'AOU-IRCCS Policlinico San Martino, caratterizzata dalla disponibilità di dati clinici, lipidici, terapeutici e, in una parte dei pazienti, di informazioni relative alla

presenza di malattia aterosclerotica e agli esami di imaging. La distinzione tra prevenzione primaria e secondaria consente di descrivere due contesti clinici differenti: da un lato la stima e il possibile affinamento del rischio prima di un evento cardiovascolare conclamato; dall'altro la valutazione del rischio residuo nei pazienti con malattia cardiovascolare già documentata.

Alla luce di tali premesse, lo studio si propone di descrivere le caratteristiche cliniche, lipidiche e terapeutiche della popolazione afferente al Centro Dislipidemie dell'AOU-IRCCS Policlinico San Martino con livelli elevati di Lp(a) e di valutarne il ruolo nella stratificazione e nella possibile riclassificazione del rischio cardiovascolare, anche in relazione alla presenza di aterosclerosi carotidea o malattia coronarica conclamata.

Capitolo 2.

Pazienti e metodi

2.1 Disegno dello studio

Presso il Centro Dislipidemie dell'AOU-IRCCS Policlinico San Martino di Genova è stato condotto uno studio osservazionale monocentrico, a carattere pilota, basato sull'analisi retrospettiva della documentazione clinica di una coorte di pazienti caratterizzata da livelli aumentati di lipoproteina(a) [Lp(a)]. Lo studio si inserisce nell'ambito di una valutazione pilota della popolazione con Lp(a) elevata nel contesto ligure. Per ciascun soggetto sono state considerate le informazioni cliniche, laboratoristiche e terapeutiche disponibili alla valutazione iniziale e, quando presente, a una visita di controllo successiva.

2.2 Popolazione in studio

Sono stati inizialmente considerati 41 pazienti afferenti al Centro Dislipidemie dell'AOU-IRCCS Policlinico San Martino di Genova, identificati per la presenza di elevate concentrazioni di lipoproteina(a), aventi come criterio iniziale di selezione un valore di $Lp(a) > 170 \text{ nmol/L}$, pur non rappresentando tale soglia un criterio di inclusione assoluto. Dopo la verifica della qualità dei dati sono stati esclusi quattro pazienti: uno per assenza del dosaggio di Lp(a), uno per un valore di Lp(a) non elevato, uno perché corrispondente a una seconda registrazione di un paziente già incluso e uno per assenza dei dati della valutazione basale. La popolazione analizzata è pertanto costituita da 37 pazienti, tutti con Lp(a) superiore alla soglia di 105 nmol/L indicata dall'Update ESC/EAS 2025 (range $139\text{-}477 \text{ nmol/L}$); in 7 pazienti il valore era inferiore a 170 nmol/L .

Ai fini di un'adeguata valutazione del rischio cardiovascolare, i pazienti sono stati successivamente distinti in soggetti in prevenzione primaria e in prevenzione secondaria. Nei quattro pazienti per i quali il tipo di prevenzione non era specificato in cartella, la classificazione è stata attribuita sulla base dell'anamnesi: prevenzione secondaria in presenza di un evento cardiovascolare o di una procedura di rivascolarizzazione documentati (un paziente con pregressa endoarterectomia carotidea), prevenzione primaria negli altri casi (tre pazienti).

2.3 Raccolta dei dati

Per ciascun paziente sono state considerate due valutazioni: come valutazione iniziale è stata selezionata la prima visita disponibile nella quale risultava documentato il dosaggio di Lp(a), mentre come seconda valutazione è stata considerata l'ultima visita di controllo disponibile nella documentazione clinica. L'intervallo temporale tra le due valutazioni non era predefinito ed era pertanto variabile tra i pazienti, da alcuni mesi a più anni.

Sono state raccolte, quando disponibili, variabili demografiche e antropometriche comprendenti età, sesso, peso, altezza e indice di massa corporea (BMI); i principali fattori di rischio cardiovascolare tra cui fumo, familiarità, ipertensione arteriosa e diabete mellito; i valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica e le terapie in corso.

Per quanto riguarda invece i parametri laboratoristici, sono stati considerati i livelli di Lp(a) espressi in mg/dL e in nmol/L, il profilo lipidico comprendente colesterolo totale (CT), colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (LDL-C), colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità (HDL-C), trigliceridi e relativa terapia ipolipemizzante. Quando disponibili, sono stati raccolti i dati riguardanti le apolipoproteine A e B, la creatinina, la velocità di filtrazione glomerulare (eGFR), la creatinfosfochinasi (CPK), la

proteina C reattiva ad alta sensibilità (hsCRP), la troponina T ad alta sensibilità (hsTnT) e il frammento N-terminale del peptide natriuretico di tipo B (NT-proBNP).

Inoltre, sono state raccolte le informazioni relative alla presenza di aterosclerosi subclinica o clinicamente manifesta mediante gli esami strumentali disponibili comprendenti la valutazione delle arterie coronariche mediante TAC coronarica, la valutazione delle arterie carotidee mediante l'ecocolordoppler dei tronchi sovra-aortici e la valutazione delle arterie periferiche mediante doppler degli arti inferiori.

Alla visita di controllo sono stati rilevati, quando disponibili, il profilo lipidico, le apolipoproteine A e B, il peso e l'indice di massa corporea (BMI). I dati non reperibili nella documentazione clinica sono stati indicati nel database come ND (non disponibile).

2.4 Valutazione del rischio cardiovascolare

La valutazione del rischio cardiovascolare è stata effettuata considerando la presenza dei principali fattori di rischio cardiovascolare tradizionali, l'anamnesi clinica e gli eventuali reperti di aterosclerosi documentati mediante gli esami strumentali disponibili. I pazienti sono stati inoltre distinti in soggetti in prevenzione primaria e in prevenzione secondaria sulla base della presenza o assenza di malattia cardiovascolare aterosclerotica documentata. Nei soggetti in prevenzione primaria, quando applicabile, è stata effettuata la stima del rischio cardiovascolare mediante SCORE2 o SCORE2-OP in relazione all'età e alle caratteristiche cliniche del paziente. Tali strumenti consentono la stima del rischio di eventi cardiovascolari a dieci anni nei soggetti senza malattia cardiovascolare aterosclerotica già nota. Nella valutazione complessiva del profilo di rischio cardiovascolare sono stati presi inoltre in considerazione, quando disponibili, i reperti di aterosclerosi documentati mediante imaging e i livelli di Lp(a).

2.5 Analisi statistica

L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il linguaggio Python (versione 3.11) e le librerie pandas, NumPy, SciPy e scikit-learn. I valori non disponibili, indicati nel database come “ND” o come celle vuote, sono stati trattati come dati mancanti (NaN) e non sono stati imputati; per ciascuna analisi sono stati pertanto considerati esclusivamente i soggetti con disponibilità delle variabili necessarie.

La presenza di placca aterosclerotica è stata definita incrociando, per ciascun distretto vascolare valutato (coronarico, carotideo e periferico), il dato di stenosi con la descrizione riportata nel referto strumentale: è stata considerata presente quando il referto descriveva una placca, un'ateromasia o una stenosi di qualunque grado in almeno un distretto, e assente in caso di reperto normale o di solo ispessimento medio-intimale. Ai fini delle analisi è stata quindi definita la variabile «aterosclerosi documentata», considerata presente nei pazienti con placca all'imaging o in prevenzione secondaria, assente nei pazienti in prevenzione primaria con valutazione strumentale negativa e non classificabile nei restanti. I valori di SCORE2/SCORE2-OP sono stati uniformati e classificati secondo le categorie di rischio previste dall'Update ESC/EAS 2025: rischio basso $<2\%$, moderato $\geq 2\%$ e $<10\%$, alto $\geq 10\%$ e $<20\%$ e molto alto $\geq 20\%$. I punteggi SCORE2/SCORE2-OP sono stati analizzati esclusivamente nei pazienti in prevenzione primaria, per i quali tali algoritmi sono applicabili; i punteggi eventualmente riportati in cartella clinica per pazienti in prevenzione secondaria sono stati esclusi da tutte le analisi. Ai fini delle analisi per età, la popolazione è stata suddivisa in soggetti di età <65 anni e ≥ 65 anni.

Le variabili quantitative sono state riassunte mediante mediana e range interquartile (25°-75° percentile, calcolati con il metodo lineare di default di NumPy), scelta motivata dalla ridotta numerosità campionaria e dalla conseguente impossibilità di verificare

l'assunzione di normalità con adeguata potenza. Le variabili categoriali sono state invece riassunte come frequenza assoluta e percentuale calcolata sui soli casi con informazione disponibile per quella specifica variabile.

Per ciascuna delle cinque variabili di raggruppamento (sesso, classe di età, tipo di prevenzione, aterosclerosi documentata, ipertensione) e per ciascuna variabile quantitativa (età, BMI, PA sistolica e diastolica, Lp(a) in mg/dL e nmol/L, colesterolo totale, LDL-C, HDL-C, trigliceridi, SCORE2/SCORE2-OP), il confronto tra i due sottogruppi è stato effettuato utilizzando il test U di Mann-Whitney a due code, test non parametrico basato sul confronto dei ranghi che non richiede l'assunzione di normalità delle distribuzioni ed è appropriato per campioni di piccole dimensioni. Il confronto in base alla presenza di diabete mellito non è stato eseguito, essendo presente nella popolazione analizzata un solo paziente diabetico.

La soglia di significatività statistica è stata fissata per valori di $p < 0,05$, a due code. In considerazione della natura esplorativa dello studio, non è stata applicata una correzione per confronti multipli.

Per le variabili categoriali binarie (fumo, familiarità cardiovascolare, ipertensione, diabete, quando non utilizzate come variabili di raggruppamento) è stato applicato il test esatto di Fisher a due code, preferito al test del chi-quadrato in ragione della frequente presenza di celle con frequenza attesa inferiore a 5, condizione che rende il test del chi-quadrato non affidabile con le numerosità disponibili in questa coorte.

Per valutare la capacità della concentrazione di Lp(a) di discriminare la presenza di aterosclerosi documentata è stata costruita una curva ROC (Receiver Operating Characteristic) e calcolata l'area sotto la curva (AUC). L'intervallo di confidenza al 95%

dell'AUC è stato stimato mediante bootstrap non parametrico con 2000 ricampionamenti. Il cut-off ottimale di Lp(a) è stato individuato mediante massimizzazione dell'indice di Youden. È stata inoltre eseguita una regressione logistica univariata, considerando la presenza di aterosclerosi documentata come variabile dipendente e la concentrazione di Lp(a) in mg/dL come predittore continuo; l'odds ratio è stato espresso per un incremento di 10 mg/dL di Lp(a).

Per le variabili disponibili sia alla valutazione basale sia al follow-up (colesterolo totale, LDL-C, HDL-C, trigliceridi, BMI), il confronto appaiato è stato effettuato mediante il test dei ranghi con segno di Wilcoxon, test non parametrico appropriato per dati appaiati non normalmente distribuiti, applicato ai soli pazienti con valore disponibile in entrambe le occasioni di misura e con un intervallo tra le due valutazioni di almeno 30 giorni. Le apolipoproteine A e B sono state escluse da questo confronto per numerosità insufficiente (una sola coppia di dati disponibile per ciascuna).

Capitolo 3.

Risultati

3.1 Caratteristiche generali della popolazione

La popolazione analizzata è costituita da 37 pazienti afferenti al Centro Dislipidemie dell'AOU-IRCCS Policlinico San Martino di Genova, caratterizzati da concentrazioni aumentate di Lp(a). L'età mediana era di 62 anni (IQR 55-67; range 32-80), con una distribuzione equilibrata tra i sessi (18 donne, 48,6%, e 19 uomini, 51,4%). Il BMI mediano era 25,4 kg/m² (IQR 23,8-27,6; n=34). Il 33,3% dei pazienti (12/36) era fumatore attivo o ex fumatore, il 77,8% (28/36) presentava familiarità per malattia cardiovascolare, il 29,4% (10/34) ipertensione arteriosa e il 2,8% (1/36) diabete mellito. 23 pazienti (62,2%) erano in prevenzione primaria e 14 (37,8%) in prevenzione secondaria.

Un'aterosclerosi documentata, definita dalla presenza di placca all'imaging in almeno un distretto vascolare o dalla condizione di prevenzione secondaria, era presente in 27 pazienti su 35 classificabili (77,1%), mentre 2 pazienti in prevenzione primaria, privi di valutazione strumentale, non erano classificabili. Tra i 21 pazienti in prevenzione primaria con valutazione strumentale disponibile, 13 (61,9%) presentavano una placca subclinica.

La concentrazione mediana di Lp(a) era pari a 89,2 mg/dL (IQR 70,0-112,4; n=37) e a 223,0 nmol/L (IQR 175,0-281,0; n=37); il colesterolo totale mediano era 174,0 mg/dL (n=37), l'LDL-C mediano 90,8 mg/dL (n=36), l'HDL-C mediano 60,0 mg/dL (n=36) e i trigliceridi mediani 94,0 mg/dL (n=37).

Tabella 1. Caratteristiche generali della popolazione in studio (n=37)

Variabile	Valore
Età (anni), mediana [IQR]	62,0 [55,0-67,0]
Sesso femminile, n (%)	18 (48,6%)
BMI (kg/m ²), mediana [IQR]	25,4 [23,8-27,6]
Fumo, n (%)	12/36 (33,3%)
Familiarità CV, n (%)	28/36 (77,8%)
Ipertensione, n (%)	10/34 (29,4%)
Diabete mellito, n (%)	1/36 (2,8%)
Prevenzione secondaria, n (%)	14/37 (37,8%)
Aterosclerosi documentata, n (%)	27/35 (77,1%)
Lp(a) (mg/dL), mediana [IQR]	89,2 [70,0-112,4]
Lp(a) (nmol/L), mediana [IQR]	223,0 [175,0-281,0]
Colesterolo totale (mg/dL), mediana [IQR]	174,0 [141,0-255,0]
LDL-C (mg/dL), mediana [IQR]	90,8 [65,1-173,3]
HDL-C (mg/dL), mediana [IQR]	60,0 [47,0-66,3]
Trigliceridi (mg/dL), mediana [IQR]	94,0 [70,0-125,0]

IQR: range interquartile. Le percentuali sono calcolate sui casi con informazione disponibile per la specifica variabile.

3.2 Confronto tra sesso maschile e femminile

Il confronto tra i due sessi non ha evidenziato differenze statisticamente significative per età, BMI, pressione arteriosa, concentrazione di Lp(a) né per la prevalenza dei principali fattori di rischio cardiovascolare. Sono emerse invece differenze significative nel profilo lipidico: le donne presentavano valori mediani più elevati di colesterolo totale (217,0 vs 149,0 mg/dL; $p=0,016$) e di LDL-C (110,0 vs 70,0 mg/dL; $p=0,034$), mentre la differenza di HDL-C non raggiungeva la significatività statistica (61,0 vs 56,0 mg/dL; $p=0,116$). Tale pattern è verosimilmente riconducibile, più che alle differenze fisiologiche di genere, alla diversa distribuzione della prevenzione secondaria tra i due sessi (11 dei 19 uomini contro 3 delle 18 donne) e alla conseguente differente esposizione alla terapia ipolipemizzante, non ulteriormente esplorabile con la numerosità disponibile.

Tabella 2. Confronto tra sesso femminile e maschile

Variabile	Femmine	Maschi	P
Età (anni)	60,0 [55,0-63,0] (n=18)	63,0 [52,5-68,0] (n=19)	0,532
BMI (kg/m ²)	25,2 [23,3-27,3] (n=18)	25,9 [24,1-27,1] (n=16)	0,458
PA sistolica (mmHg)	126,5 [120,0-140,0] (n=18)	136,5 [126,3-143,0] (n=18)	0,211
PA diastolica (mmHg)	81,0 [73,5-88,8] (n=18)	77,0 [71,0-84,5] (n=18)	0,474
Lp(a) (mg/dL)	87,4 [69,7-111,4] (n=18)	97,6 [72,7-116,2] (n=19)	0,727
Lp(a) (nmol/L)	206,6 [174,3-278,5] (n=18)	244,0 [181,9-290,5] (n=19)	0,704
Colesterolo totale (mg/dL)	217,0 [165,5-257,3] (n=18)	149,0 [109,5-215,5] (n=19)	0,016 *
LDL-C (mg/dL)	110,0 [90,0-177,0] (n=17)	70,0 [55,0-146,0] (n=19)	0,034 *
HDL-C (mg/dL)	61,0 [54,0-68,0] (n=17)	56,0 [40,5-62,5] (n=19)	0,116
Trigliceridi (mg/dL)	101,0 [75,5-131,8] (n=18)	83,0 [68,5-110,0] (n=19)	0,236
SCORE2/SCORE2-OP (%)	5,3 [2,5-6,3] (n=13)	10,0 [6,3-13,0] (n=6)	0,072
Fumo	5/18 (27,8%)	7/18 (38,9%)	0,725
Familiarità CV	15/18 (83,3%)	13/18 (72,2%)	0,691
Ipertensione arteriosa	4/16 (25,0%)	6/18 (33,3%)	0,715
Diabete mellito	0/17 (0,0%)	1/19 (5,3%)	1,000

Valori espressi come mediana [IQR] per le variabili quantitative (test di Mann-Whitney) e come n/N (%) per le variabili categoriali (test esatto di Fisher). * $p < 0,05$.

3.3 Confronto tra classi di età (<65 anni e ≥65 anni)

Il gruppo di pazienti con età ≥65 anni (n=11) presentava, rispetto al gruppo più giovane (n=26), un BMI significativamente più elevato (26,8 vs 24,6 kg/m²; $p=0,015$) e una prevalenza di ipertensione arteriosa significativamente maggiore (54,5% vs 17,4%; $p=0,045$), mentre la differenza di pressione diastolica non raggiungeva la significatività statistica (74,0 vs 80,0 mmHg; $p=0,085$). Il rischio cardiovascolare stimato mediante

SCORE2/SCORE2-OP, considerato nei soli pazienti in prevenzione primaria, risultava più elevato nei pazienti anziani (mediana 7,8% vs 5,1%), senza raggiungere la significatività statistica ($p=0,100$), verosimilmente anche per l'esigua numerosità del sottogruppo di età ≥ 65 anni con punteggio disponibile ($n=4$). Non sono emerse differenze significative nella concentrazione di Lp(a) tra le due classi di età (106,4 vs 80,7 mg/dL; $p=0,148$).

Tabella 3. Confronto tra pazienti di età <65 anni e ≥ 65 anni

Variabile	<65 anni	≥ 65 anni	P
Età (anni)	58,0 [50,3-62,0] (n=26)	71,0 [68,0-74,0] (n=11)	<0,001 *
BMI (kg/m ²)	24,6 [23,2-25,8] (n=25)	26,8 [25,9-27,9] (n=9)	0,015 *
PA sistolica (mmHg)	128,5 [123,3-137,0] (n=26)	141,5 [122,5-144,8] (n=10)	0,236
PA diastolica (mmHg)	80,0 [75,0-89,8] (n=26)	74,0 [70,0-77,5] (n=10)	0,085
Lp(a) (mg/dL)	80,7 [69,7-107,7] (n=26)	106,4 [91,0-143,8] (n=11)	0,148
Lp(a) (nmol/L)	201,9 [174,3-269,1] (n=26)	266,0 [214,6-359,5] (n=11)	0,168
Colesterolo totale (mg/dL)	189,0 [142,8-254,0] (n=26)	168,0 [127,0-238,5] (n=11)	0,790
LDL-C (mg/dL)	90,0 [69,0-172,0] (n=25)	91,6 [62,0-164,0] (n=11)	0,731
HDL-C (mg/dL)	61,0 [47,0-67,0] (n=25)	57,0 [50,5-61,0] (n=11)	0,492
Trigliceridi (mg/dL)	94,0 [69,5-111,5] (n=26)	101,0 [72,0-127,0] (n=11)	0,778
SCORE2/SCORE2-OP (%)	5,1 [2,4-7,6] (n=15)	7,8 [6,2-11,7] (n=4)	0,100
Fumo	10/25 (40,0%)	2/11 (18,2%)	0,268
Familiarità CV	20/26 (76,9%)	8/10 (80,0%)	1,000
Ipertensione arteriosa	4/23 (17,4%)	6/11 (54,5%)	0,045 *
Diabete mellito	1/25 (4,0%)	0/11 (0,0%)	1,000

Valori espressi come mediana [IQR] per le variabili quantitative (test di Mann-Whitney) e come n/N (%) per le variabili categoriali (test esatto di Fisher). * $p < 0,05$.

3.4 Confronto tra prevenzione primaria e prevenzione secondaria

I pazienti in prevenzione secondaria (n=14) erano significativamente più anziani (64,5 vs 60,0 anni; p=0,041) e presentavano un BMI significativamente più elevato (26,8 vs 24,3 kg/m²; p=0,010) rispetto ai pazienti in prevenzione primaria (n=23). Come atteso in una popolazione con malattia cardiovascolare nota e verosimilmente in trattamento ipolipemizzante più intensivo, i pazienti in prevenzione secondaria presentavano valori significativamente più bassi di colesterolo totale (145,0 vs 212,0 mg/dL; p=0,022) e di LDL-C (66,2 vs 125,5 mg/dL; p=0,011). Non sono emerse differenze significative nella concentrazione di Lp(a) tra i due gruppi (100,4 vs 88,8 mg/dL; p=0,719). Il punteggio SCORE2/SCORE2-OP non è stato confrontato tra i due gruppi, poiché tali algoritmi non sono applicabili ai pazienti in prevenzione secondaria, il cui rischio è per definizione molto alto indipendentemente dal punteggio.

Tabella 4. Confronto tra prevenzione primaria e prevenzione secondaria

Variabile	Prevenzione primaria		Prevenzione secondaria		P
Età (anni)	60,0 (n=23)	[50,5-63,0]	64,5 (n=14)	[62,0-70,3]	0,041 *
BMI (kg/m ²)	24,3 (n=21)	[23,2-25,6]	26,8 (n=13)	[25,9-28,0]	0,010 *
PA sistolica (mmHg)	127,0 (n=23)	[121,5-142,5]	137,0 (n=13)	[125,0-143,0]	0,448
PA diastolica (mmHg)	78,0 (n=23)	[73,5-88,5]	80,0 (n=13)	[70,0-88,0]	0,908
Lp(a) (mg/dL)	88,8 (n=23)	[70,8-110,4]	100,4 (n=14)	[70,9-130,5]	0,719
Lp(a) (nmol/L)	222,0 (n=23)	[177,0-276,0]	251,0 (n=14)	[177,2-326,3]	0,695
Colesterolo totale (mg/dL)	212,0 (n=23)	[159,5-255,0]	145,0 (n=14)	[105,0-177,8]	0,022 *
LDL-C (mg/dL)	125,5 (n=22)	[82,5-177,0]	66,2 (n=14)	[40,0-85,8]	0,011 *
HDL-C (mg/dL)	61,0 (n=22)	[48,3-70,3]	56,5 (n=14)	[43,3-62,8]	0,306

Variabile	Prevenzione primaria	Prevenzione secondaria	P
Trigliceridi (mg/dL)	101,0 [73,5-119,0] (n=23)	83,5 [67,0-122,0] (n=14)	0,521
Fumo	10/23 (43,5%)	2/13 (15,4%)	0,143
Familiarità CV	19/23 (82,6%)	9/13 (69,2%)	0,422
Ipertensione arteriosa	4/22 (18,2%)	6/12 (50,0%)	0,112
Diabete mellito	0/22 (0,0%)	1/14 (7,1%)	0,389

Valori espressi come mediana [IQR] per le variabili quantitative (test di Mann-Whitney) e come n/N (%) per le variabili categoriali (test esatto di Fisher). * $p < 0,05$.

3.5 Confronto in base alla presenza di aterosclerosi documentata

Tra i 35 pazienti classificabili, i pazienti con aterosclerosi documentata (n=27) erano significativamente più anziani (63,0 vs 48,5 anni; $p=0,001$), presentavano un BMI più elevato (25,9 vs 23,8 kg/m²; $p=0,022$), una pressione sistolica più elevata (133,5 vs 125,0 mmHg; $p=0,038$) e una prevalenza di ipertensione arteriosa maggiore (41,7% vs 0,0%; $p=0,035$) rispetto ai pazienti senza aterosclerosi documentata (n=8). I valori di colesterolo totale e di LDL-C erano più bassi nei pazienti con aterosclerosi documentata, senza raggiungere la significatività statistica (LDL-C 73,0 vs 149,0 mg/dL; $p=0,135$). La concentrazione di Lp(a) era più elevata nei pazienti con aterosclerosi documentata, senza che la differenza raggiungesse la significatività statistica (mediana 99,0 vs 75,2 mg/dL; $p=0,343$). Il punteggio SCORE2/SCORE2-OP, confrontabile nei soli pazienti in prevenzione primaria, non differiva in modo significativo ($p=0,104$). Questi ultimi due risultati sono ripresi e discussi in dettaglio nei paragrafi 3.9 e 3.10.

Tabella 5. Confronto tra pazienti con e senza aterosclerosi documentata

Variabile	Aterosclerosi assente	Aterosclerosi presente	P
Età (anni)	48,5 [41,8-52,5] (n=8)	63,0 [60,5-68,5] (n=27)	0,001 *

Variabile	Aterosclerosi assente	Aterosclerosi presente	P
BMI (kg/m ²)	23,8 [23,4-25,1] (n=8)	25,9 [24,5-27,9] (n=24)	0,022 *
PA sistolica (mmHg)	125,0 [111,5-127,8] (n=8)	133,5 [124,3-144,8] (n=26)	0,038 *
PA diastolica (mmHg)	75,0 [73,0-78,5] (n=8)	80,0 [73,5-88,0] (n=26)	0,297
Lp(a) (mg/dL)	75,2 [71,0-101,3] (n=8)	99,0 [71,8-123,8] (n=27)	0,343
Lp(a) (nmol/L)	188,1 [177,4-253,3] (n=8)	247,5 [179,4-309,8] (n=27)	0,363
Colesterolo totale (mg/dL)	226,5 [162,3-255,0] (n=8)	165,0 [128,0-235,0] (n=27)	0,271
LDL-C (mg/dL)	149,0 [91,0-174,8] (n=8)	73,0 [60,2-161,5] (n=27)	0,135
HDL-C (mg/dL)	61,5 [45,5-67,3] (n=8)	59,0 [47,0-66,5] (n=27)	0,798
Trigliceridi (mg/dL)	82,5 [60,3-111,3] (n=8)	94,0 [72,0-110,0] (n=27)	0,666
SCORE2/SCORE2-OP (%)	2,5 [2,0-6,7] (n=7)	6,3 [5,4-9,6] (n=11)	0,104
Fumo	4/8 (50,0%)	8/26 (30,8%)	0,410
Familiarità CV	6/8 (75,0%)	20/26 (76,9%)	1,000
Ipertensione arteriosa	0/8 (0,0%)	10/24 (41,7%)	0,035 *
Diabete mellito	0/8 (0,0%)	1/26 (3,8%)	1,000

Valori espressi come mediana [IQR] per le variabili quantitative (test di Mann-Whitney) e come n/N (%) per le variabili categoriali (test esatto di Fisher). * $p < 0,05$. Aterosclerosi documentata: placca all'imaging in almeno un distretto vascolare o prevenzione secondaria. Due pazienti in prevenzione primaria privi di valutazione strumentale sono stati esclusi da questo confronto.

3.6 Confronto in base alla presenza di ipertensione arteriosa

I pazienti ipertesi (n=10) presentavano, rispetto ai normotesi (n=24), valori di pressione arteriosa sistolica significativamente più elevati (147,0 vs 128,5 mmHg; $p=0,005$), come atteso data la natura della variabile di raggruppamento, e un BMI significativamente più elevato (27,9 vs 25,1 kg/m²; $p=0,044$). Non sono emerse differenze significative per età, concentrazione di Lp(a) o profilo lipidico tra i due gruppi. Il punteggio SCORE2/SCORE2-OP, considerato nei soli pazienti in prevenzione primaria, risultava

più elevato nei pazienti ipertesi (11,6 vs 5,0%; $p=0,035$), dato da interpretare con cautela per l'esigua numerosità degli ipertesi con punteggio disponibile ($n=4$).

Tabella 6. Confronto tra pazienti con e senza ipertensione arteriosa

Variabile	Ipertensione assente		Ipertensione presente		P
Età (anni)	60,0 (n=24)	[50,8-63,3]	68,0 (n=10)	[57,0-71,3]	0,078
BMI (kg/m ²)	25,1 (n=23)	[23,4-25,9]	27,9 [26,0-28,9] (n=8)		0,044 *
PA sistolica (mmHg)	128,5 (n=24)	[122,3-137,0]	147,0 (n=9)	[143,0-149,0]	0,005 *
PA diastolica (mmHg)	80,0 (n=24)	[73,0-89,3]	75,0 [70,0-80,0] (n=9)		0,541
Lp(a) (mg/dL)	98,3 (n=24)	[73,9-114,1]	77,8 (n=10)	[62,0-123,1]	0,299
Lp(a) (nmol/L)	245,8 (n=24)	[184,7-285,3]	181,6 (n=10)	[155,0-307,7]	0,281
Colesterolo totale (mg/dL)	186,5 (n=24)	[147,5-252,0]	166,5 (n=10)	[109,0-257,3]	0,705
LDL-C (mg/dL)	93,0 (n=23)	[69,5-172,0]	90,8 (n=10)	[37,5-170,5]	0,610
HDL-C (mg/dL)	61,0 (n=23)	[47,0-67,5]	59,0 (n=10)	[45,5-64,8]	0,739
Trigliceridi (mg/dL)	94,0 (n=24)	[68,3-126,0]	89,5 (n=10)	[74,8-110,0]	0,910
SCORE2/SCORE2-OP (%)	5,0 [2,4-6,2] (n=14)		11,6 [8,2-15,3] (n=4)		0,035 *
Fumo	8/23 (34,8%)		2/10 (20,0%)		0,682
Familiarità CV	18/24 (75,0%)		9/9 (100,0%)		0,156
Diabete mellito	0/24 (0,0%)		1/10 (10,0%)		0,294

Valori espressi come mediana [IQR] per le variabili quantitative (test di Mann-Whitney) e come n/N (%) per le variabili categoriali (test esatto di Fisher). * $p<0,05$.

3.7 Confronto in base alla presenza di diabete mellito

Dopo l'esclusione dei pazienti non analizzabili, nella popolazione era presente un solo paziente diabetico (1/36, pari al 2,8% dei pazienti valutabili), in prevenzione secondaria. Il confronto tra pazienti con e senza diabete mellito non è stato pertanto eseguito.

3.8 Valutazione del rischio cardiovascolare mediante SCORE2/SCORE2-OP

Il punteggio SCORE2 o SCORE2-OP è stato considerato esclusivamente nei pazienti in prevenzione primaria ed era disponibile per 19 dei 23 pazienti, con un punteggio mediano del 5,4% (IQR 2,8-8,7%). Applicando la classificazione di rischio unificata dell'Update ESC/EAS 2025, la distribuzione dei pazienti valutabili risultava la seguente: rischio basso (<2%) in 3 pazienti (15,8%), rischio moderato (2-<10%) in 13 pazienti (68,4%), rischio alto (10-<20%) in 3 pazienti (15,8%) e rischio molto alto ($\geq 20\%$) in nessun paziente.

Tabella 7. Distribuzione delle classi di rischio cardiovascolare SCORE2/SCORE2-OP (n=19 valutabili)

Classe di rischio	n (%)
Basso (<2%)	3 (15,8%)
Moderato (2-<10%)	13 (68,4%)
Alto (10-<20%)	3 (15,8%)
Molto alto ($\geq 20\%$)	0 (0,0%)

Classificazione secondo l'Update ESC/EAS 2025 (Mach et al., 2025), applicata sia ai punteggi SCORE2 sia SCORE2-OP. I 14 pazienti in prevenzione secondaria, per i quali lo SCORE2 non è applicabile, sono stati esclusi indipendentemente dalla presenza di un punteggio in cartella clinica; sono stati inoltre esclusi 4 pazienti in prevenzione primaria privi di punteggio.

3.9 Confronto tra punteggio SCORE2/SCORE2-OP e presenza di aterosclerosi documentata

Poiché lo SCORE2/SCORE2-OP è valutabile nei soli pazienti in prevenzione primaria, in questo confronto l'aterosclerosi documentata corrisponde alla presenza di placca subclinica all'imaging. Nei 18 pazienti con punteggio e valutazione strumentale disponibili il punteggio era più elevato nei pazienti con placca (mediana SCORE2 6,3%,

IQR 5,4-9,6%; n=11) rispetto a quelli senza placca (mediana SCORE2 2,5%, IQR 2,0-6,7%; n=7), senza che la differenza raggiungesse la significatività statistica (p=0,104). Con una numerosità così ridotta il risultato non è conclusivo e non consente di stabilire se, in questa coorte, il punteggio di rischio discrimini o meno la presenza di aterosclerosi subclinica; il tema è ripreso nel capitolo di Discussione.

3.10 Capacità discriminante della Lp(a) rispetto alla presenza di aterosclerosi documentata: analisi della curva ROC

L'analisi della curva ROC (Receiver Operating Characteristic) è stata condotta sui 35 pazienti con contemporanea disponibilità della concentrazione di Lp(a) e della classificazione dell'aterosclerosi documentata (27 pazienti con aterosclerosi documentata, 8 senza). L'area sotto la curva (AUC) risultava pari a 0,616 (IC 95% bootstrap 0,394-0,816), un valore che indica una capacità discriminante non superiore a quella attesa dal caso, dato che l'intervallo di confidenza include ampiamente il valore 0,5.

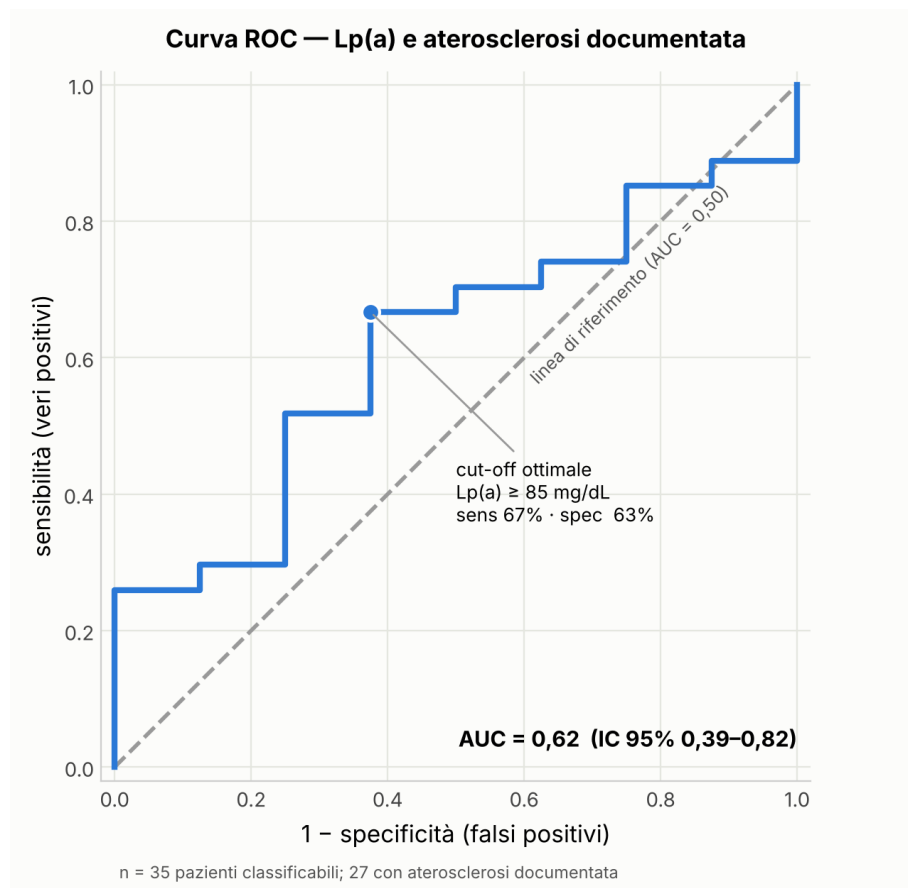


Figura 4. Curva ROC della Lp(a) rispetto alla presenza di aterosclerosi documentata nella coorte in studio.

Il modello di regressione logistica univariata, con la concentrazione di Lp(a) come predittore continuo e la presenza di aterosclerosi documentata come variabile dipendente, ha stimato un odds ratio per incremento di 10 mg/dL di Lp(a) pari a 1,20 (IC 95% Wald 0,90-1,60), non statisticamente significativo ($p=0,223$). Il cut-off che massimizzava l'indice di Youden era pari a 85 mg/dL, con una sensibilità del 66,7% e una specificità del 62,5%; essendo stimato sullo stesso campione e in assenza di una capacità discriminante significativa, tale valore ha significato puramente descrittivo e non può essere proposto come soglia.

La direzione dell'associazione è quella attesa, ma le stime sono imprecise: con soli 8 pazienti senza aterosclerosi documentata lo studio non dispone di una potenza sufficiente

né per dimostrare né per escludere una capacità discriminante della Lp(a). Il risultato va pertanto considerato non conclusivo e non costituisce un'evidenza contraria al ruolo aterogeno della Lp(a); le possibili spiegazioni, tra cui la selezione di una popolazione con valori di Lp(a) già elevati, sono discusse nel paragrafo 4.3.

Tabella 8. Analisi ROC e regressione logistica: Lp(a) e aterosclerosi documentata

Parametro	Valore
N (aterosclerosi documentata / totale)	27 / 35
AUC (IC 95% bootstrap)	0,616 (0,394-0,816)
OR per 10 mg/dL Lp(a) (IC 95% Wald)	1,20 (0,90-1,60); p=0,223
Cut-off ottimale (Youden)	85 mg/dL
Sensibilità al cut-off	66,7%
Specificità al cut-off	62,5%

IC: intervallo di confidenza, stimato mediante bootstrap (2000 ricampionamenti) per l'AUC e mediante metodo di Wald per l'odds ratio.

3.11 Variazioni longitudinali dal basale al follow-up

Per i pazienti con una visita di controllo documentata ad almeno 30 giorni dalla valutazione basale è stato confrontato il profilo lipidico e antropometrico tra la valutazione basale e l'ultima visita di follow-up disponibile mediante il test di Wilcoxon per dati appaiati. L'intervallo mediano tra le due valutazioni era di 8,1 mesi (IQR 5,4-17,0; range 1,7-29,7). Si è osservata una riduzione statisticamente significativa del colesterolo totale (mediana basale 168,0 vs follow-up 137,0 mg/dL; $p<0,001$) e dell'LDL-C (mediana basale 90,0 vs follow-up 65,0 mg/dL; $p<0,001$). Non sono emerse variazioni statisticamente significative dell'HDL-C ($p=0,440$) né del BMI ($p=0,533$), mentre i trigliceridi mostravano una tendenza alla riduzione non statisticamente significativa (mediana basale 94,5 vs follow-up 88,0 mg/dL; $p=0,061$). Per le apolipoproteine A e B

era disponibile una sola coppia di determinazioni basale-follow-up, per cui il confronto non è stato eseguito.

Tabella 9. Confronto basale-follow-up (dati appaiati, test di Wilcoxon)

Variabile	Basale	Follow-up	p
Colesterolo totale (mg/dL), n=31	168,0 [143,5-248,0]	137,0 [111,5-172,0]	<0,001 *
LDL-C (mg/dL), n=31	90,0 [64,2-164,5]	65,0 [46,4-91,0]	<0,001 *
HDL-C (mg/dL), n=31	61,0 [47,0-66,5]	58,0 [51,0-68,0]	0,440
Trigliceridi (mg/dL), n=30	94,5 [70,3-128,0]	88,0 [71,3-108,5]	0,061
BMI (kg/m ²), n=21	25,6 [23,7-27,8]	25,4 [23,7-27,8]	0,533

Valori espressi come mediana [IQR]. * $p < 0,05$. L'intervallo temporale tra le due valutazioni non era predefinito ed era variabile tra i pazienti (cfr. §2.3).

Capitolo 4.

Discussione

4.1 Sintesi dei principali risultati

Il presente studio ha consentito di caratterizzare dal punto di vista clinico, biochimico e strumentale una coorte di 37 pazienti afferenti al Centro Dislipidemie dell'AOU-IRCCS Policlinico San Martino di Genova, selezionati per la presenza di concentrazioni aumentate di Lp(a), dopo l'esclusione di quattro pazienti non analizzabili.

Nel complesso l'analisi ha evidenziato alcuni risultati principali. In primo luogo, le concentrazioni di Lp(a) non hanno mostrato differenze statisticamente significative nei sottogruppi clinici analizzati, definiti in base al sesso, all'età, al tipo di prevenzione, alla presenza di aterosclerosi documentata e all'ipertensione arteriosa. Tale assenza di differenze non è di per sé informativa sulla biologia della Lp(a): riflette anzitutto la selezione di una popolazione con valori già elevati e la ridotta numerosità dei sottogruppi confrontati.

L'aterosclerosi documentata, definita dalla presenza di placca all'imaging o dalla condizione di prevenzione secondaria, era presente in 27 dei 35 pazienti classificabili (77,1%); in particolare, una placca subclinica era presente in 13 dei 21 pazienti in prevenzione primaria sottoposti a valutazione strumentale (61,9%). L'aterosclerosi documentata è risultata associata ad alcuni fattori di rischio cardiovascolare tradizionali: i pazienti che la presentavano erano più anziani, avevano un BMI e valori di pressione arteriosa sistolica più elevati e una maggiore prevalenza di ipertensione arteriosa.

Un ulteriore risultato riguarda la capacità di discriminare la presenza di aterosclerosi. La concentrazione di Lp(a) era più elevata nei pazienti con aterosclerosi documentata (99,0 vs 75,2 mg/dL), ma la differenza non era statisticamente significativa ($p=0,343$), con

un'AUC di 0,62 (IC 95% 0,39-0,82) e un odds ratio di 1,20 per ogni incremento di 10 mg/dL (IC 95% 0,90-1,60; $p=0,223$). Anche il punteggio SCORE2/SCORE2-OP, valutato nei soli pazienti in prevenzione primaria, era più elevato nei pazienti con placca subclinica senza raggiungere la significatività statistica (6,3% vs 2,5%; $p=0,104$).

Infine, il confronto longitudinale tra la valutazione basale e il follow-up ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa del colesterolo totale e dell'LDL-C, mentre non sono state osservate variazioni significative dell'HDL-C e del BMI.

Nel loro insieme, questi risultati delineano una popolazione selezionata per i livelli elevati di Lp(a), nella quale la presenza di aterosclerosi documentata è molto frequente e risulta associata soprattutto al carico dei fattori di rischio cardiovascolare tradizionali, mentre il contributo della Lp(a) non può essere stimato con precisione. L'interpretazione di tali evidenze, anche in rapporto ai dati disponibili in letteratura e ai limiti metodologici dello studio, viene approfondita nei paragrafi successivi.

4.2 Il fenotipo clinico della coorte ligure con iperLp(a) e il confronto con la letteratura

La popolazione studiata presenta un'età mediana intorno alla sesta decade, un'elevata prevalenza di familiarità cardiovascolare (77,8%) e una quota rilevante di soggetti già in prevenzione secondaria (37,8%). Questi dati suggeriscono come, nella coorte considerata, la determinazione della Lp(a) sia avvenuta prevalentemente nell'ambito di un contesto clinico caratterizzato da un rischio cardiovascolare aumentato o dalla presenza di malattia aterosclerotica già documentata.

Tale modalità di selezione deve essere interpretata alla luce del contesto specialistico nel quale è stata condotta l'analisi. Lo studio ha incluso pazienti afferenti a un Centro Dislipidemie, identificati per concentrazioni aumentate di Lp(a) con un criterio iniziale di selezione pari a 170 nmol/L, non applicato in modo assoluto: 7 dei 37 pazienti presentavano infatti valori inferiori a tale soglia, pur superando tutti il valore di 105 nmol/L indicato dalle linee guida. La composizione della coorte riflette pertanto una popolazione clinicamente selezionata, con un possibile bias verso soggetti con un profilo di rischio cardiovascolare più elevato.

L'assenza di un gruppo di confronto costituito da pazienti dello stesso Centro con Lp(a) non elevata non consente di stabilire quali delle caratteristiche osservate siano specifiche dell'iperLp(a) e quali riflettano semplicemente la popolazione che afferisce a un ambulatorio specialistico. In questo senso lo studio descrive una casistica, più che un fenotipo clinico proprio dell'iperLp(a). Anche le differenze di profilo lipidico osservate tra i due sessi sono verosimilmente spiegate dalla diversa quota di pazienti in prevenzione secondaria, e quindi in trattamento più intensivo, tra uomini e donne.

La misurazione della Lp(a), nonostante la crescente rilevanza attribuitale nella stratificazione del rischio cardiovascolare, risulta ancora meno diffusa rispetto a quanto suggerito dalle raccomandazioni più recenti (Chiesa et al., 2023; Mach et al., 2025). Un ampliamento della determinazione della Lp(a) anche a soggetti con profili di rischio meno selezionati potrebbe, in futuro, consentire una caratterizzazione più ampia dei soggetti con iperLp(a) nel contesto ligure e ridurre il bias di selezione legato alla provenienza da una popolazione specialistica.

4.3 Lp(a) e aterosclerosi documentata: interpretazione di un'associazione non significativa

Il risultato più delicato da interpretare è rappresentato dall'assenza di un'associazione statisticamente significativa tra la concentrazione di Lp(a) e la presenza di aterosclerosi documentata, osservata sia nel confronto diretto tra i gruppi (§3.5) sia nell'analisi della curva ROC (§3.10). Questo dato non costituisce un'evidenza contraria al ruolo causale della Lp(a) nella malattia aterosclerotica, oggi solidamente supportato da studi di randomizzazione mendeliana, da ampi studi di popolazione e dal consensus dell'European Atherosclerosis Society (Nordestgaard e Langsted, 2016; Kronenberg et al., 2022); non può tuttavia nemmeno essere letto come una sua conferma.

La prima spiegazione è la ridotta potenza statistica. Con soli 8 pazienti senza aterosclerosi documentata lo studio può riconoscere soltanto differenze molto ampie: l'intervallo di confidenza dell'AUC (0,39-0,82) è compatibile tanto con l'assenza di capacità discriminante quanto con una capacità discriminante buona. Il risultato va quindi considerato non conclusivo, piuttosto che negativo.

Una seconda possibile spiegazione è il fenomeno statistico noto come restrizione di range: in una popolazione selezionata per valori di Lp(a) già elevati la variabilità del biomarcatore è inferiore a quella della popolazione generale, e anche i pazienti senza aterosclerosi presentano per definizione valori alti; ciò può attenuare la capacità di discriminare un outcome clinico. Il peso di questo fenomeno non va tuttavia sovrastimato: nella coorte i valori di Lp(a) erano compresi tra 139 e 477 nmol/L, un intervallo ampio entro il quale la relazione tra Lp(a) e rischio cardiovascolare è descritta come continua

(Kronenberg et al., 2022). La restrizione di range resta dunque un'ipotesi plausibile ma non verificabile con i dati disponibili.

Altri fattori possono avere contribuito. L'aterosclerosi documentata riunisce la malattia clinicamente manifesta e la placca riscontrata all'imaging; quest'ultimo è stato eseguito su indicazione clinica e in distretti vascolari diversi da paziente a paziente, e la presenza di placca è stata ricavata dalla descrizione dei referti: l'assenza di aterosclerosi corrisponde quindi a una placca non riscontrata nel distretto esaminato, e non può essere esclusa una errata classificazione dell'outcome. I pazienti con aterosclerosi documentata erano inoltre più anziani, e l'età rappresenta un fattore di confondimento che la numerosità non ha consentito di controllare con modelli multivariati. Infine, in una parte dei pazienti in prevenzione secondaria la Lp(a) è stata misurata in corso di terapia con inibitori di PCSK9, che ne riducono moderatamente le concentrazioni (Chiesa et al., 2023; Catapano et al., 2025), con un possibile effetto di attenuazione delle differenze tra i gruppi.

Questi limiti sottolineano l'interesse di ampliare in futuro la valutazione a una casistica più numerosa, comprendente soggetti con un intervallo più ampio di concentrazioni di Lp(a) e sottoposti a una valutazione strumentale standardizzata, così da poter stimare con maggiore precisione la relazione tra Lp(a) e presenza di aterosclerosi.

4.4 SCORE2/SCORE2-OP e valutazione del rischio nei pazienti con Lp(a) elevata

Il punteggio SCORE2/SCORE2-OP è stato analizzato esclusivamente nei pazienti in prevenzione primaria, poiché tali algoritmi sono stati sviluppati per soggetti senza malattia cardiovascolare nota e non sono applicabili a pazienti il cui rischio è per

definizione molto alto (Mach et al., 2025). Nei 19 pazienti valutabili, la maggior parte (13, 68,4%) risultava a rischio moderato, 3 a rischio basso e 3 a rischio alto.

Anche il punteggio SCORE2/SCORE2-OP non ha mostrato differenze statisticamente significative tra i pazienti con e senza placca (§3.9). Questo risultato, ottenuto su 18 pazienti, non è conclusivo e non può essere attribuito al fatto che gli algoritmi convenzionali non includono la Lp(a) tra le variabili di calcolo, dal momento che nella stessa coorte neppure la Lp(a) discriminava la presenza di aterosclerosi documentata. Va inoltre considerato che i punteggi sono stati ricavati dalla documentazione clinica e che in una parte dei pazienti il profilo lipidico utilizzato era verosimilmente quello in corso di terapia ipolipemizzante, condizione che porta a sottostimare il rischio.

L'aspetto clinicamente più rilevante è un altro. Tutti i pazienti della coorte presentavano valori di Lp(a) superiori a 105 nmol/L, soglia oltre la quale l'Update ESC/EAS 2025 raccomanda di considerare la Lp(a) come fattore di incremento del rischio cardiovascolare, in particolare nei soggetti a rischio moderato o prossimi a una soglia decisionale (Kronenberg et al., 2022; Mach et al., 2025). È dunque proprio nei 13 pazienti classificati a rischio moderato che il dato di Lp(a), insieme all'eventuale riscontro di aterosclerosi subclinica all'imaging, può orientare verso una categoria di rischio superiore e verso obiettivi di LDL-C più ambiziosi. Il dato strumentale va nella stessa direzione: una placca subclinica era presente in 13 dei 21 pazienti in prevenzione primaria sottoposti a imaging. Un'analisi formale di tale riclassificazione, con la verifica del raggiungimento dei target di LDL-C nelle diverse categorie, non è stata condotta nel presente lavoro e ne rappresenta il naturale sviluppo.

Questo aspetto può assumere particolare rilevanza nei soggetti più giovani, nei quali il peso attribuito all'età negli algoritmi di rischio a dieci anni può contribuire a sottostimare un rischio cumulativo nel corso della vita associato a livelli persistentemente elevati di Lp(a).

4.5 Effetto della terapia sul profilo lipidico al follow-up

Il confronto tra la valutazione basale e quella di follow-up ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa del colesterolo totale e dell'LDL-C (§3.11), a fronte di HDL-C e BMI invariati. Tale andamento è compatibile con un effetto prevalentemente farmacologico, legato all'intensificazione della terapia ipolipemizzante nel corso del periodo di osservazione; lo studio non ha tuttavia analizzato in modo formale le terapie in corso al basale e al follow-up, e l'intervallo tra le due valutazioni non era standardizzato (mediana 8,1 mesi, range 1,7-29,7). Questa interpretazione resta pertanto un'ipotesi, e non può essere escluso il contributo di modificazioni dello stile di vita o del fenomeno di regressione verso la media.

Nei pazienti con Lp(a) elevata, la gestione terapeutica attualmente disponibile nella pratica clinica si basa soprattutto sull'ottimizzazione del controllo dell'LDL-C e degli altri fattori di rischio cardiovascolare modificabili. Gli inibitori di PCSK9 possono determinare una moderata riduzione delle concentrazioni di Lp(a), ma non rappresentano una terapia specificamente diretta verso tale lipoproteina (Chiesa et al., 2023; Catapano et al., 2025). Le strategie farmacologiche mirate alla riduzione della produzione di apolipoproteina(a) sono oggetto di studi clinici di esito: i risultati preliminari dello studio Lp(a)HORIZON con Pelacarsen, comunicati nel settembre 2026, non hanno mostrato una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori nonostante la riduzione della Lp(a)

(TCTMD, 2026). In attesa della pubblicazione dei dati completi e dei risultati degli studi con altri farmaci, il beneficio clinico della riduzione farmacologica della Lp(a) resta non dimostrato e l'ottimizzazione dei fattori di rischio modificabili rimane il cardine della gestione di questi pazienti.

4.6 Punti di forza e limiti dello studio

Il principale punto di forza dello studio risiede nella disponibilità di dati clinici, laboratoristici e, in una parte dei pazienti, strumentali relativi a una popolazione con Lp(a) elevata seguita presso un unico centro di riferimento regionale, sottoposti a una verifica di qualità che ha portato all'esclusione dei casi non analizzabili.

Lo studio presenta tuttavia limiti che richiedono cautela nell'interpretazione dei risultati. In primo luogo, la ridotta numerosità campionaria ($n=37$), ulteriormente ridotta nei confronti tra sottogruppi, limita la potenza statistica e aumenta il rischio di errore di tipo II, ovvero di non rilevare differenze realmente esistenti. Tale limite è particolarmente rilevante per l'analisi ROC della Lp(a) e per le analisi relative allo SCORE2/SCORE2-OP, disponibile in soli 19 pazienti.

Inoltre, considerata la natura esplorativa dello studio, non è stata applicata una correzione per confronti multipli; a fronte dell'elevato numero di test eseguiti, una parte dei risultati significativi può essere dovuta al caso e tutti i valori di p devono essere considerati descrittivi.

In secondo luogo, il disegno monocentrico, osservazionale e retrospettivo, privo di un gruppo di confronto con Lp(a) non elevata, espone lo studio a un bias di selezione e non consente di attribuire alla Lp(a) le caratteristiche osservate. La natura trasversale

dell'analisi relativa all'aterosclerosi documentata non permette inoltre alcuna inferenza di tipo predittivo o causale.

Un ulteriore limite riguarda la qualità e la completezza dei dati. La valutazione strumentale non era standardizzata e la presenza di placca è stata ricavata dalla descrizione dei referti; il tipo di prevenzione, non specificato in cartella in quattro pazienti, è stato attribuito sulla base dell'anamnesi; diverse variabili presentavano dati mancanti e i biomarcatori raccolti in una minoranza di casi non hanno potuto essere analizzati. Per quanto riguarda la Lp(a), nella quasi totalità dei pazienti i valori espressi in mg/dL e in nmol/L risultavano legati da un rapporto fisso, a indicare che una delle due unità era ottenuta per conversione: poiché tale conversione non è raccomandata (Kronenberg et al., 2022), le due unità non rappresentano misure indipendenti. Il punteggio SCORE2/SCORE2-OP, infine, è stato ricavato dalla documentazione clinica e non ricalcolato in modo uniforme.

Infine, l'intervallo temporale tra la valutazione basale e il follow-up non era predefinito ed era variabile tra i pazienti. Tale eterogeneità, insieme all'assenza di un gruppo di controllo e di un'analisi formale delle terapie, limita la possibilità di attribuire le variazioni osservate nel corso del follow-up a specifici interventi terapeutici.

Tabella 10. Sintesi dei principali risultati e loro interpretazione

Risultato	Interpretazione	Riferimento
Lp(a) non differisce tra sottogruppi clinici	Risultato non informativo: popolazione selezionata per Lp(a) elevata e sottogruppi poco numerosi	§4.1; §3.2-3.6
Aterosclerosi documentata (placca o prevenzione secondaria) associata a età, BMI, PAS, ipertensione	Ruolo atteso dei fattori di rischio tradizionali nell'aterogenesi	§3.5

Risultato	Interpretazione	Riferimento
Lp(a) più elevata nei pazienti con aterosclerosi documentata, differenza non significativa (AUC 0,62)	Risultato non conclusivo per potenza insufficiente; possibili restrizione di range, eterogeneità dell'imaging, confondimento da età e terapia	§4.3; §3.10
SCORE2/SCORE2-OP (solo prevenzione primaria) non discrimina la placca subclinica	Numerosità esigua; punteggio ricavato dalla cartella, in parte in corso di terapia ipolipemizzante	§4.4; §3.9
Riduzione di CT e LDL-C al follow-up	Variazione compatibile con l'intensificazione della terapia ipolipemizzante, non analizzata formalmente	§4.5; §3.11

ns: non statisticamente significativo.

Capitolo 5.

Conclusioni

Il presente studio ha permesso di caratterizzare il profilo clinico, biochimico e strumentale di una coorte ligure di 37 pazienti con concentrazioni elevate di Lp(a), afferenti a un centro specialistico per le dislipidemie.

Nella popolazione analizzata, le concentrazioni di Lp(a) non hanno mostrato differenze statisticamente significative nei principali sottogruppi clinici considerati. L'aterosclerosi documentata, definita dalla presenza di placca all'imaging o dalla condizione di prevenzione secondaria, è risultata associata soprattutto a fattori di rischio cardiovascolare tradizionali, quali età più avanzata, BMI più elevato, valori più elevati di pressione arteriosa sistolica e presenza di ipertensione arteriosa.

Né la concentrazione di Lp(a) né il punteggio SCORE2/SCORE2-OP, valutato nei soli pazienti in prevenzione primaria, hanno mostrato una significativa capacità di discriminare la presenza di aterosclerosi, pur risultando entrambi più elevati nei pazienti che la presentavano. La ridotta numerosità campionaria, la selezione di una popolazione con valori di Lp(a) già elevati e l'eterogeneità della valutazione strumentale rendono il risultato non conclusivo.

Il confronto longitudinale ha evidenziato una significativa riduzione del colesterolo totale e dell'LDL-C al follow-up, dato compatibile con l'intensificazione del trattamento ipolipemizzante e con l'importanza del controllo dei fattori di rischio cardiovascolare modificabili nei pazienti con Lp(a) elevata.

Nel complesso, i risultati non consentono di quantificare il contributo della Lp(a) alla presenza di aterosclerosi in questa coorte. Descrivono tuttavia una popolazione nella quale tutti i pazienti presentano un modificatore del rischio riconosciuto dalle linee guida e nella quale la maggior parte dei soggetti valutabili con SCORE2/SCORE2-OP risulta a rischio moderato: è in questi pazienti che la Lp(a) può orientare una riclassificazione del rischio. Studi futuri condotti su popolazioni più ampie e meno selezionate, con un gruppo di confronto, una valutazione strumentale standardizzata e un'analisi formale della riclassificazione, potranno definire con maggiore precisione il ruolo della Lp(a) nella stratificazione del rischio cardiovascolare.

Bibliografia.

- Asta F, Cardinale A, Contoli B, D'Errigo P, Donfrancesco C, Guaita A, et al. (2025). Malattie cardiovascolari: fattori di rischio, mobilità sanitaria e mortalità nelle Regioni italiane. Rapporti ISTISAN 25/8. Roma: Istituto Superiore di Sanità.
- Baragetti A, Da Dalt L, Norata GD. (2024). New insights into the therapeutic options to lower lipoprotein(a). *European Journal of Clinical Investigation*, 54(9), e14254. <https://doi.org/10.1111/eci.14254>
- Boffa MB, Koschinsky ML. (2016). Lipoprotein(a): truly a direct prothrombotic factor in cardiovascular disease? *Journal of Lipid Research*, 57(5), 745–757. <https://doi.org/10.1194/jlr.R060582>
- Catapano AL, Perrone Filardi P, Oliva F, Agnello L, Baragetti A, Berteotti M, et al. (2025). Lipoproteina(a) e rischio cardiovascolare: una roadmap per la gestione del paziente. Documento congiunto della Società Italiana per lo studio dell'Aterosclerosi (SISA), della Società Italiana di Cardiologia (SIC), della Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) e di SIBioC. *Biochimica Clinica*, 49(3), 278–296. <https://doi.org/10.23736/S0393-0564.25.00077-9>
- Chiesa G, Zenti MG, Baragetti A, Barbagallo CM, Borghi C, Colivicchi F, et al. (2023). Consensus document on Lipoprotein(a) from the Italian Society for the Study of Atherosclerosis (SISA). *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 33(10), 1866–1877. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2023.07.019>
- Ciffone N, McNeal CJ, McGowan MP, Ferdinand KC. (2024). Lipoprotein(a): An important piece of the ASCVD risk factor puzzle across diverse populations. *American Heart Journal*

- Plus: Cardiology Research and Practice, 38, 100350.
<https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2023.100350>
- Coassin S, Kronenberg F. (2022). Lipoprotein(a) beyond the kringle IV repeat polymorphism: The complexity of genetic variation in the LPA gene. *Atherosclerosis*, 349, 17–35.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.003>
- Di Fusco SA, Maggioni AP, Scicchitano P, Zuin M, D’Elia E, Colivicchi F. (2023). Lipoprotein(a), inflammation, and atherosclerosis. *Journal of Clinical Medicine*, 12(7), 2529. <https://doi.org/10.3390/jcm12072529>
- Farzam K, Zubair M, Senthilkumaran S. (2024). Lipoprotein A. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Updated 27 February 2024.
- Istituto Nazionale di Statistica (Istat). (2026). Cause di morte in Italia – Anno 2023. Pubblicato l’11 maggio 2026. <https://www.istat.it/comunicato-stampa/cause-di-morte-in-italia-anno-2023/>
- Kamstrup PR, Neely RDG, Nissen S, Landmesser U, Haghikia A, Costa-Scharplatz M, et al. (2024). Lipoprotein(a) and cardiovascular disease: sifting the evidence to guide future research. *European Journal of Preventive Cardiology*, 31(7), 903–914.
<https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwae032>
- Khovidhunkit W. (2023). Lipoprotein(a). In: Feingold KR, Adler RA, Ahmed SF, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Updated 11 October 2023.
- Koschinsky ML, Bajaj A, Boffa MB, Dixon DL, Ferdinand KC, Gidding SS, et al. (2024). A focused update to the 2019 NLA scientific statement on use of lipoprotein(a) in clinical practice. *Journal of Clinical Lipidology*, 18(3), e308–e319.
<https://doi.org/10.1016/j.jacl.2024.03.001>

- Koschinsky ML, Marcovina SM. (2004). Structure-function relationships in apolipoprotein(a): insights into lipoprotein(a) assembly and pathogenicity. *Current Opinion in Lipidology*, 15(2), 167–174. <https://doi.org/10.1097/00041433-200404000-00009>
- Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. (2022). Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *European Heart Journal*, 43(39), 3925–3946. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361>
- Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu L, Badimon L, Baigent C, et al. (2025). 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal*, 46(42), 4359–4378. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf190>
- Maranhão RC, Carvalho PO, Strunz CC, Pileggi F. (2014). Lipoprotein(a): structure, pathophysiology and clinical implications. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 103(1), 76–84. <https://doi.org/10.5935/abc.20140101>
- Nordestgaard BG, Langsted A. (2016). Lipoprotein(a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *Journal of Lipid Research*, 57(11), 1953–1975. <https://doi.org/10.1194/jlr.R071233>
- Nurmohamed NS, Kaiser Y, Schuitema PCE, et al. (2022). Finding very high lipoprotein(a): the need for routine assessment. *European Journal of Preventive Cardiology*, 29(5), 769–776. [doi:10.1093/eurjpc/zwab167](https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab167)
- Santonastaso A, Maggi M, De Jonge H, Scotti C. (2020). High resolution structure of human apolipoprotein(a) kringle IV type 2: beyond the lysine binding site. *Journal of Lipid Research*, 61(12), 1687–1696. <https://doi.org/10.1194/jlr.RA120001023>

- TCTMD. (2026). Lp(a)HORIZON: Top-line Results Dash Hopes for Pelacarsen. Cardiovascular Research Foundation, 4 settembre 2026. <https://www.tctmd.com/news/lpahorizon-top-line-results-dash-hopes-pelacarsen>
- Timmis A, Petersen SE, Van Belle E, Townsend N, Conrad N, Kapłon-Cieślicka A, et al. (2026). European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2025. *European Heart Journal*, 47(27), 3499–3543. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehag345>
- Waldeyer C, Makarova N, Zeller T, Schnabel RB, Brunner FJ, Jørgensen T, et al. (2017). Lipoprotein(a) and the risk of cardiovascular disease in the European population: results from the BiomarCaRE consortium. *European Heart Journal*, 38(32), 2490–2498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx166>
- World Health Organization. (2025). Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet, 31 July 2025. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- Yuen T, Mancini GBJ, Hegele RA, Pearson GJ. (2024). Consideration and application of lipoprotein(a) in the risk assessment of atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults. *CJC Open*, 6(3), 597–606. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2023.11.015>

Ringraziamenti.

Desidero innanzitutto ringraziare la mia relatrice, la Prof.ssa Livia Pisciotta, per avermi seguita in questo percorso e per il prezioso contributo alla realizzazione di questo lavoro.

Un ringraziamento speciale va poi a mia madre e a mio padre, ai quali devo moltissimo di questo traguardo. In tutti questi anni mi avete sostenuta in ogni modo possibile, spesso facendo sacrifici per cui forse non vi ho mai ringraziato abbastanza. Avete creduto nei miei obiettivi anche quando significava affrontare spese importanti, dal percorso per entrare a Medicina fino alla preparazione per ciò che verrà dopo. Mi avete aiutata anche nelle cose più semplici, ma che per me hanno significato tantissimo: il silenzio in casa mentre studiavo, l'attenzione a non disturbarmi, la pazienza nei periodi più difficili. Se oggi sono arrivata fin qui, questo traguardo è anche vostro.

A mia nonna, che purtroppo non può essere qui oggi. Hai creduto in me ancora prima che questo percorso iniziasse davvero, con una fiducia che non hai mai messo in dubbio. Avrei voluto poterti mostrare dove sono arrivata. Mi piace pensare, però, che in qualche modo tu lo sappia già.

A mio nonno, che continua ancora oggi a credere in me e nei miei progetti. Grazie per l'affetto, l'orgoglio e la fiducia con cui hai sempre seguito ogni mio passo.

Al mio fidanzato Enrico, che in questi anni ha avuto la non semplice missione di sopportare ansie, lamentele, esami, giornate storte e infinite conversazioni universitarie. Grazie per esserci stato comunque, per aver condiviso con me le preoccupazioni ma anche tutte le piccole vittorie che mi hanno portata fino a qui.

Alla mia amica Cecilia, che mi è stata accanto in questi anni, anche quando lo studio mi ha resa meno presente di quanto avrei voluto. Grazie per aver sempre creduto in me e per

essere stata felice con me di ogni piccolo passo avanti. Sono felice che oggi tu sia qui a condividere questo traguardo insieme a me.

A tutti voi, grazie per aver reso possibile questo traguardo e per averlo vissuto, ognuno a proprio modo, insieme a me.