

RASSEGNA**PROTEINA C-REATTIVA
E RISCHIO CARDIOVASCOLARE:
UTILITÀ E LIMITI****FRANCESCO PACIULLO, MASSIMO R. MANNARINO, MATTEO PIRRO***Medicina Interna, Angiologia e Malattie da Arteriosclerosi,
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Perugia, Italia***SOMMARIO**

Evidenze sperimentali e cliniche suggeriscono che la aterosclerosi possa essere considerata una malattia infiammatoria. Tra i numerosi possibili indicatori di infiammazione, la proteina C-reattiva (PCR), al momento, sembra soddisfare il maggiore numero di requisiti che la potrebbero “promuovere” da semplice marcatore a fattore di rischio cardiovascolare. Infatti, esistono ormai metodiche standardizzate e riproducibili ad elevata sensibilità che ne consentono la misurazione. Inoltre, la plausibilità biologica della associazione tra PCR e rischio cardiovascolare è sostenuta da tutte quelle evidenze che concordano nel documentare l'aumento dei livelli di PCR in pazienti esposti ai fattori di rischio cardiovascolare tradizionali od in pazienti già colpiti da eventi ischemici cardiovascolari. La capacità della PCR di predire gli eventi cardiovascolari in modo indipendente e sinergico rispetto agli altri fattori di rischio cardiovascolare tradizionali ed il suo potere di riclassificazione del livello di rischio dei pazienti in cui essa viene misurata avvalorano ancor di più l'idea che la PCR possa essere considerata per lo meno un valido predittore di rischio cardiovascolare. Tuttavia, mancano ancora dati sufficienti per concludere che la PCR possa influenzare le nostre scelte terapeutiche, nonché elementi di farmaco-economia che sostengano l'opportunità di misurare la PCR in modo routinario od in specifiche categorie di pazienti.

In questa revisione saranno presentate e discusse le principali evidenze relative al ruolo prognostico della PCR nei confronti della malattia cardiovascolare; saranno inoltre valutati i principali requisiti di utilità clinica che un marcatore deve soddisfare per potere essere annoverato tra i nuovi fattori di rischio cardiovascolare.

Parole chiave: proteina C-reattiva; infiammazione; rischio cardiovascolare; fattori di rischio; aterosclerosi.

Introduzione

La proteina C-reattiva (PCR) è una molecola di sintesi epatica, che assieme alla amiloide P sierica (SAP), alla pentrassina

3 (PTX3), alla pentrassina 4 (PTX4) ed alle pentrassine neuronali fa parte di una famiglia di oligopeptidi sierici noti come pentrassine. Le pentrassine sono pentameri a struttura ciclica costituiti da 5 sub-unità identiche, legate tra loro con legame non covalente. Svolgono la gran parte delle loro funzioni modulando l'immunità innata, attraverso cambiamenti conformazionali calcio-dipendenti della propria struttura secondaria (1, 2).

Il nome della PCR è legato al fatto che

Indirizzo per la corrispondenza

Matteo Pirro
Medicina Interna, Angiologia
e Malattie da Arteriosclerosi
Ospedale Santa Maria della Misericordia
Piazzale Menghini, 1 - 06129, Perugia, Italy
E-mail: mpirro@unipg.it

questa proteina è in grado di promuovere la precipitazione di una componente della parete batterica dello *Streptococcus pneumoniae*, il polisaccaride C, come evidenziato per la prima volta nel 1930 da Tilet e Francis (3).

Come reattante di fase acuta, la PCR è prodotta a seguito di insulti cellulari-tissutali che si verificano in vari contesti clinici, come ad esempio nelle infezioni, nelle malattie autoimmuni e nelle neoplasie.

Il gene umano che codifica per la PCR è localizzato sul braccio lungo del cromosoma 1 (1q23) (4). In tale regione è presente una sequenza genica il cui trascritto viene tradotto in un polipeptide di 206 aminoacidi, del peso di 23 kDa.

Questo polipeptide consiste di un monomero non glicosilato che viene secreto come tale dall'epatocita; successivamente il monomero polimerizza formando una molecola pentamerica con struttura ciclica le cui sub-unità sono legate tra loro da legami non covalenti (4, 5). La PCR pentamerica è costituita da una porzione contenente un sito di legame calcio-dipendente, deputato al riconoscimento del ligando; una seconda porzione della PCR, la cosiddetta porzione effettrice, è in grado di attivare la cascata cellulare ed umorale dell'immunità innata (6).

In vivo, tale polimero è in grado di legare un ampio spettro di ligandi endogeni (cromatina, istoni, frammenti di membrane cellulari, cellule apoptotiche, ecc.) ed esogeni (batteri, funghi, parassiti, ecc.), favorendone l'eliminazione tramite un effetto opsonizzante diretto o mediato dall'attivazione della via classica del complemento.

In condizioni di normalità, la concentrazione sierica di PCR è inferiore a 0,5 mg/dL (5 mg/L); tuttavia, trattandosi di una proteina della fase acuta, i livelli di PCR possono aumentare fino ad oltre 1.000

volte rispetto ai livelli di normalità. Tale incremento ha inizio generalmente già a distanza di 4-8 ore dall'insorgere del processo infiammatorio e raggiunge un picco ematico entro 2-3 giorni; la durata del picco è variabile e comunque direttamente proporzionale alla persistenza ed alla entità della esposizione all'insulto che ne ha determinato la comparsa. Successivamente, i livelli di PCR decadono piuttosto rapidamente, poiché l'emivita di questa proteina è di circa 19 ore.

Da quanto esposto non sorprende che in pazienti con infezione o malattia infiammatoria acuta i livelli basali di PCR risultino significativamente più elevati che in soggetti normali. In queste categorie di pazienti è noto che il marcato incremento dei livelli di PCR è strettamente correlato tanto all'importanza dell'insulto infiammatorio quanto alla estensione del processo infiammatorio ed alla compromissione del quadro clinico del paziente.

Negli ultimi anni, con lo sviluppo di nuove e più sensibili metodiche per la misurazione dei livelli di PCR (high sensitivity PCR o hs-PCR), si è visto che anche insulti " clinicamente inapparenti", ovvero non accompagnati da un corteo di sintomi e segni chiaramente apprezzabili, sono in grado di provocare variazioni significative dei livelli di PCR.

Queste variazioni possono essere evidenziate solo mediante l'impiego di metodiche per la misurazione della hs-PCR, quale ad esempio la immunonefelometria potenziata al lattice. Attraverso queste metodiche si è potuto osservare che nei pazienti con patologia coronarica aterosclerotica stabile, i livelli di PCR sono aumentati di circa due volte rispetto alla popolazione sana (7). I livelli di PCR crescono ulteriormente in pazienti con sindrome coronarica acuta e, in questi, sono considerati un fattore prognostico negativo per le recidive

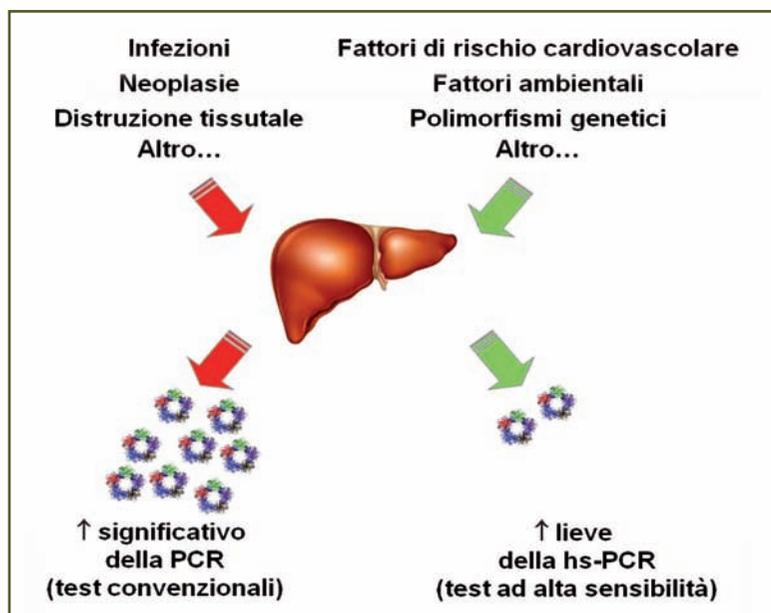


Figura 1 - Fattori che stimolano la sintesi epatica di PCR. Le frecce rosse si riferiscono ai fattori che causano incrementi marcati della PCR, rilevabili mediante metodiche di laboratorio convenzionali. Le frecce verdi si riferiscono ai fattori che causano incrementi modesti della PCR, quantificabili mediante metodiche di laboratorio ad alta sensibilità.

di eventi vascolari a breve ed a lungo termine (8).

Tra i vari fattori in grado di influenzare i livelli basali di hs-PCR si pensa che assumano un ruolo determinante l'età, il sesso, l'abitudine al fumo, l'obesità, l'ipertensione arteriosa, le dislipidemie e gli stati di insulino-resistenza (9-13). In altre parole, la globalità dei fattori di rischio cardiovascolare tradizionali sono tutti associati ad incrementi più o meno rilevanti dei livelli di hs-PCR (*Figura 1*).

Mentre i fattori sopra esposti, unitamente ad altri fattori ambientali, sono in grado di spiegare circa il 60% della variabilità dei livelli basali di PCR, la biologia molecolare ha consentito di dimostrare che parte dell'incremento dei livelli di PCR osservato nella popolazione generale può essere imputabile alla esistenza di alcuni polimorfismi genetici (14, 15). In una recente meta-analisi, Dehghan et al. hanno individuato 18 possibili loci genetici associati ai livelli plasmatici di PCR (16).

Se è vero che un certo numero di polimorfismi genetici sembra giustificare in-

crementi dei livelli di PCR non attribuibili alla esposizione ad altri fattori ambientali noti, è anche vero che in presenza dei suddetti polimorfismi i livelli di PCR possono non essere alterati; ancora più di frequente accade che in assenza dei suddetti polimorfismi i livelli di PCR possono risultare anche particolarmente elevati, a suggerire che fattori ambientali o fattori genetici ancora non noti possono avere una influenza rilevante sui livelli di PCR.

PCR: un predittore di rischio cardiovascolare?

Numerosi Autori sostengono che i livelli circolanti di PCR siano un indice affidabile di rischio cardiovascolare. Alla relazione tra PCR e rischio cardiovascolare si è già accennato in merito al fatto che pazienti con coronaropatia aterosclerotica e/o sindrome coronarica acuta hanno livelli di PCR più elevati rispetto a quelli della popolazione generale sana. Juhan-Vague et al. (17) hanno riscontrato che in 67 pazienti con angina pectoris i livelli di PCR erano

aumentati rispetto a quanto osservato in controlli sani; inoltre, gli stessi Autori hanno osservato una correlazione significativa tra livelli di PCR e PAI-1, quest'ultimo un effettore della cascata trombotica ed un predittore di eventi coronarici acuti (17).

A seguito del riscontro di cellule infiammatorie attivate nell'avventizia delle coronarie di pazienti deceduti per infarto acuto del miocardio (18), Berk et al. (19) hanno valutato l'entità della attivazione della cascata infiammatoria sistemica in pazienti con angina instabile; dallo studio sono emersi livelli significativamente maggiori di alcuni reattanti di fase acuta, in particolare della PCR, nei pazienti con angina instabile rispetto ai pazienti con angina stabile e rispetto ai soggetti di controllo sani. Andreotti et al. (20) hanno osservato che nei pazienti con infarto acuto del miocardio, non solo è comune l'osservazione di un incremento significativo dei principali indici di flogosi, in particolare della PCR, ma che l'incremento dei livelli di PCR può essere anche più precoce di quello dei classici indicatori umorali enzimatici e proteici di danno miocardico (20).

Libby et al. (21) hanno riscontrato un incremento significativo dei livelli di PCR nei pazienti con angina stabile rispetto alla popolazione sana, e nei pazienti con angina instabile rispetto a quelli con angina stabile, a suggerire che esiste una relazione tra livelli di PCR ed entità del rischio a cui è esposto il paziente con coronaropatia aterosclerotica.

A conferma delle evidenze esposte nel paziente ad alto rischio cardiovascolare, è stata pubblicata di recente una meta-analisi che ha valutato l'associazione statistica tra livelli di PCR e recidive di eventi cardiovascolari in pazienti coronaropatici. La meta-analisi ha incluso 83 studi, per un totale di oltre 60.000 partecipanti e più di 6.000 eventi cardiovascolari maggiori. In questo

studio, nei pazienti appartenenti al terzo terzile dei livelli di PCR si è registrato un aumento del rischio di eventi cardiovascolari di circa 2 volte rispetto a quello osservato nei pazienti inclusi nel primo terzile.

Tuttavia, gli Autori della meta-analisi hanno sottolineato l'estrema eterogeneità degli studi selezionati e, in relazione ai numerosi "bias" riscontrati negli studi analizzati, hanno concluso che non è possibile giustificare l'utilizzo routinario della PCR per la predizione del rischio di recidiva di eventi cardiovascolari fatali e non fatali in pazienti con coronaropatia accertata (22). In effetti, se l'associazione statistica tra PCR e recidive di eventi cardiovascolari è biologicamente plausibile, è anche vero che l'utilità clinica della misurazione della PCR nel paziente con coronaropatia accertata è per lo meno discutibile. Infatti, il paziente coronaropatico è per definizione un paziente ad elevato rischio cardiovascolare e, come tale, dovrebbe essere sottoposto ad un inquadramento e trattamento ottimale, ovvero "aggressivo", della globalità dei fattori di rischio cardiovascolare.

Sebbene il riscontro di alti livelli di PCR nel paziente ad alto rischio possa condizionare un ulteriore incremento del rischio cardiovascolare, resta da definire quale dovrebbe essere la modalità di "intensificazione" dell'intervento terapeutico e se un approccio terapeutico più aggressivo, finalizzato alla riduzione dei livelli di PCR, risulti in un miglioramento della sua prognosi cardiovascolare.

Ad ogni modo, se è accertato che in pazienti con lesioni ateromasiche documentate i livelli di PCR si associano ad un aumento del rischio cardiovascolare, è anche vero che diversi studi hanno dimostrato la presenza di PCR all'interno delle lesioni ateromasiche (23). In relazione a questi presupposti rimane da verificare quale sia realmente il ruolo della PCR nella fi-

siopatologia della aterosclerosi; si tratta di un mero epifenomeno di una malattia aterosclerotica pre-esistente oppure di un determinante diretto di danno vascolare, sul quale indirizzare un'eventuale azione terapeutica?

La prima ipotesi è supportata dalla osservazione che tutti i fattori di rischio cardiovascolare si accompagnano ad un incremento più o meno rilevante dei livelli di PCR; è anche noto, come già ricordato, che pazienti con evidenza di danno vascolare aterosclerotico hanno livelli aumentati di PCR. Il riconoscimento di una associazione prospettica tra livelli di PCR e recidive di eventi cardiovascolari in pazienti con coronaropatia aterosclerotica, ovvero la dimostrazione di accumuli di PCR nello spessore della placca ateromasica non rappresentano una prova certa del nesso di causalità tra PCR e danno vascolare aterosclerotico.

In merito alla seconda ipotesi, ovvero alla possibile esistenza di un rapporto di causalità tra PCR ed aterosclerosi, è noto che la PCR si localizza nell'intima dei vasi arteriosi dove a contatto con la parete vasale (24) è in grado di stimolare la produ-

zione di molecole di adesione leucocitaria, promuove l'espressione di chemochine (es. MCP-1), induce l'attivazione della cascata del complemento, favorisce l'accumulo nei macrofagi di LDL e la loro ossidazione; inoltre, diversi studi hanno mostrato una relazione diretta tra livelli circolanti di PCR e numerosi indicatori di danno vascolare, quali la disfunzione endoteliale, l'irrigidimento della parete arteriosa e l'ispessimento medio-intimale in soggetti con o senza evidenza clinica di malattia cardiovascolare. Nel complesso, queste informazioni potrebbero supportare l'idea di un possibile ruolo causale della PCR nella fisiopatologia della aterosclerosi (Figura 2).

Indipendentemente da quale sia la natura del legame tra PCR ed aterosclerosi, è innegabile che esista una associazione statistica tra queste due entità e come tale la PCR può essere considerata per lo meno un possibile indicatore di aterosclerosi e rischio cardiovascolare. Questo è quanto emerso nei pazienti con coronaropatia aterosclerotica clinicamente manifesta, ma sembra essere vero anche nel soggetto apparentemente sano.

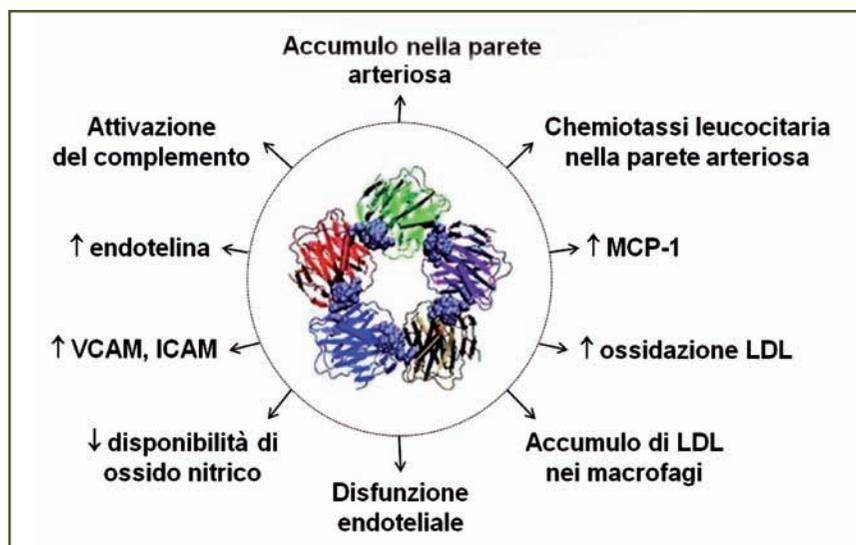


Figura 2 - Possibili effetti pro-aterogeni della PCR.

In effetti, diversi studi indicano che i livelli di PCR in soggetti con anamnesi negativa per eventi cardiovascolari predicono in modo significativo il rischio di eventi vascolari futuri (25). Nel Physicians' Health Study (26, 27), livelli di PCR entro il quartile più alto si sono associati ad un incremento di 2 volte del rischio di ictus e di arteriopatia periferica e di 3 volte di infarto acuto del miocardio. L'associazione tra PCR e rischio è risultata essere indipendente dalla presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare. Dati epidemiologici che supportano il ruolo della PCR nella predizione del rischio cardiovascolare sono ormai consistenti e provengono dai più importanti studi di popolazione condotti in diverse categorie di pazienti (MRFIT, Cardiovascular Health Study, Women's Health Study, MONICA Augsburg Cohort Study, Helsinki Heart Study, British Regional Practice Study, ecc.).

Nella maggior parte degli studi citati si è evidenziata un'associazione positiva tra livelli di PCR e rischio cardiovascolare; tale associazione si è mantenuta significativa anche dopo l'aggiustamento per i comuni fattori di rischio cardiovascolare.

Nella popolazione del Quebec Cardiovascular Study (28), costituita da oltre 2.000 pazienti di mezza età con anamnesi negativa per cardiopatia ischemica, livelli di PCR uguali o superiori al 50° percentile della popolazione (1,77 mg/L) sono risultati associati ad un aumento significativo del rischio cardiovascolare (Figura 3).

Nella stessa popolazione è stata studiata l'interazione tra tre diversi marcatori di infiammazione (PCR, fibrinogeno ed interleuchina-6) nella predizione di eventi ischemici coronarici futuri.

Ciò che è emerso dallo studio è che l'aumento di più indicatori umorali di flogosi aumenta il valore prognostico dei singoli indici di infiammazione. Nello specifico, è stato dimostrato che l'incremento di un singolo marcatore si associa ad un incremento del rischio di circa 2 volte e che l'aumento dei tre marcatori di flogosi si accompagna ad un incremento del rischio di eventi coronarici di circa 3 volte (29).

A dare ulteriore supporto allo stretto legame statistico tra livelli circolanti di PCR e rischio cardiovascolare è stata condotta una meta-analisi di 48 studi prospettici, che ha coinvolto oltre 160.000 partecipan-

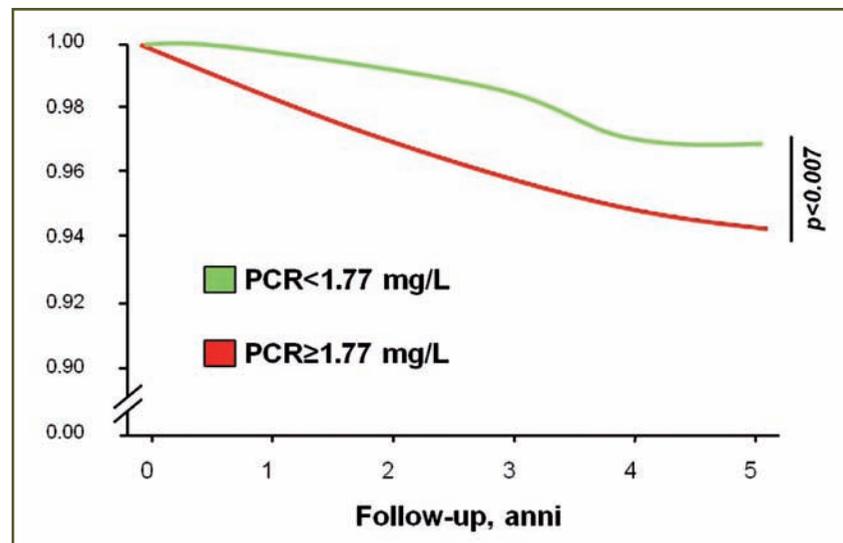


Figura 3 - Sopravvivenza libera da eventi ischemici coronarici in funzione dei livelli di PCR. Risultati del Quebec Cardiovascular Study in soggetti apparentemente sani (28).

ti, per un totale di circa 10.000 eventi cardiovascolari (30). Come atteso, l'aumento dei livelli circolanti di PCR si è accompagnato ad un incremento lineare del rischio cardiovascolare.

Tuttavia, gli Autori dello studio hanno sottolineato che l'associazione tra PCR e rischio cardiovascolare risultava essere attenuata dalla correzione per i fattori di rischio cardiovascolare tradizionali, tanto da indurre gli stessi Autori a definire la PCR un predittore debole di malattia cardiovascolare. È vero però che nella stessa meta-analisi, l'entità della relazione tra PCR e rischio cardiovascolare era sovrapponibile a quella esistente tra fattori di rischio classici e consolidati (ipertensione arteriosa e colesterolo non-HDL) ed eventi ischemici coronarici. Infatti, l'incremento di 1 deviazione standard dei livelli di PCR si è associato ad un aumento del rischio del 37%, a fronte di un incremento del 35% e del 28% per il medesimo tasso di incremento della pressione arteriosa sistolica e del colesterolo non-HDL (30).

Tzoulaki et al. (31) hanno recentemente pubblicato una revisione dei risultati di 31 meta-analisi condotte allo scopo di definire il potere prognostico di una serie di fattori di rischio cardiovascolare.

Gli Autori di questo studio hanno osservato che livelli di PCR superiori a 3 mg/L si associano ad un incremento di 2,47 volte del rischio di eventi cardiovascolari, mentre l'incremento di una deviazione standard dei livelli di PCR si è associato ad un aumento del rischio del 37%. Tali risultati oltre a confermare l'importanza del ruolo prognostico della PCR, suggeriscono l'utilità di un cut-off di PCR pari a 3 mg/L per la definizione di un aumentato rischio cardiovascolare (31).

Un'ulteriore conferma dei dati riportati proviene da uno studio di Wensley et al. (32). Gli Autori di questo studio hanno os-

servato un incremento del rischio cardiovascolare del 33% per ogni incremento di una deviazione standard dei livelli di PCR. Un dato interessante emerso da questo studio è che non sembra emergere alcuna relazione statistica tra la variabilità genetica dell'espressione dei livelli di PCR ed il rischio cardiovascolare; in altre parole, i polimorfismi del gene che codifica per la PCR esaminati in questo studio non si sono dimostrati capaci di predire il rischio di eventi coronarici. Pertanto, se da un lato è possibile affermare con relativa certezza che i livelli di PCR rappresentano un valido predittore di rischio cardiovascolare, sia in prevenzione primaria che secondaria, la mancata dimostrazione di una associazione tra polimorfismi del gene della PCR e rischio cardiovascolare potrebbe contrastare con l'ipotesi che la PCR abbia un ruolo causale nel determinismo della patologia cardiovascolare.

È bene tuttavia ricordare, come già anticipato in precedenza, che l'entità della

Tabella I - Requisiti essenziali per la definizione di un nuovo fattore di rischio.

- Disponibilità di un test standardizzato per la misurazione del marcatore;
- Plausibilità biologica della associazione tra marcatore e malattia;
- Differenza significativa dei livelli del marcatore tra pazienti affetti dalla malattia e controlli sani
- Capacità del marcatore di predire il rischio di malattia indipendentemente dai fattori di rischio convenzionali;
- Effetto prognostico additivo rispetto ai fattori di rischio convenzionali;
- Capacità del marcatore di riclassificare il rischio del paziente e quindi di influenzare la scelta terapeutica;
- Il trattamento del marcatore deve associarsi a miglioramento della prognosi del paziente in trials randomizzati;
- Rapporto costo-efficacia favorevole della misurazione del marcatore

correlazione tra i polimorfismi genetici della PCR ad oggi identificati ed i livelli circolanti di PCR è nella gran parte dei casi assolutamente modesta.

Proteina C-Reattiva: stratificazione del rischio cardiovascolare?

I livelli circolanti di PCR si associano ad un incremento del rischio cardiovascolare. A questo punto è legittimo domandarsi se la misurazione della PCR possa essere impiegata, al pari di altri fattori di rischio cardiovascolare tradizionali, per la stratificazione del rischio globale. Un fattore di rischio cardiovascolare per essere definito tale deve soddisfare specifici requisiti (*Tabella 1*): deve poter essere misurato in modo standardizzato, deve avere un nesso fisiopatologico plausibile con la malattia che vuole predire, deve essere in grado di predire in modo inconfutabile la malattia. I dati presentati finora per la PCR sembrano rispondere a questi requisiti minimi. In aggiunta a quanto esposto, l'ipotetico fattore di rischio deve essere in grado di modificare un determinato stato di rischio già definito dalla presenza di altri fattori di rischio noti (33). In altre parole, la presenza di alti livelli di PCR dovrebbe esercitare un effetto sfavorevole aggiuntivo sul rischio cardiovascolare rispetto a quanto esercitato dai fattori di rischio cardiovascolare tradizionali.

A tale proposito, abbiamo osservato che l'aumento dei livelli di PCR si associa ad un incremento significativo della rigidità aortica (indice di danno vascolare), sia in soggetti normocolesterolemici che in pazienti ipercolesterolemici (34). Ridker et al. (35), in uno studio condotto in una popolazione di oltre 25.000 donne americane apparentemente sane (Women's Health Study), ha concluso che la PCR possa essere considerata un predittore di eventi cardiovascolari

sovrapponibile se non addirittura superiore rispetto al colesterolo LDL.

Nello stesso studio è stata dimostrata la sinergia prognostica dei due fattori di rischio ed è stato sottolineata l'importanza di considerare entrambi i fattori per la stratificazione del rischio cardiovascolare (35). Ad ulteriore conferma di quanto detto, nel Quebec Cardiovascular Study, livelli di PCR superiori a 1.77 mg/L si sono accompagnati ad aumento significativo del rischio associato ai classici fattori di rischio cardiovascolare (29). Dalla stessa popolazione è emersa una importante sinergia prognostica tra PCR ed LDL piccole e dense (36).

L'evidenza di una interazione prognosticamente sfavorevole tra PCR e lo score di Framingham è stata osservata sempre nella popolazione femminile del Women's Health Study (*Figura 4*) (35).

In questo studio prospettico, la presenza di alti livelli di PCR si è accompagnata ad un incremento degli eventi cardiovascolari nelle diverse categorie di rischio definite mediante l'impiego del Framingham Risk Score (35).

Ridker e coll. hanno pubblicato due lavori (37, 38) in cui è stata dimostrata l'importanza, prima nel sesso femminile e poi in quello maschile, dell'utilizzo della PCR nella stratificazione del rischio del paziente che non assume alcuna terapia farmacologica ipocolesterolemizzante.

In entrambi gli studi si è dimostrato che l'integrazione di un classico algoritmo per la stima del rischio con il dato derivante dalla misurazione della PCR consente di stratificare in modo più preciso il rischio del paziente preso in esame.

Mediante l'impiego del Reynolds Risk Score, che prende in considerazione tra i diversi fattori di rischio cardiovascolare anche la PCR e la familiarità per malattie cardiovascolari in età precoce, l'accuratezza

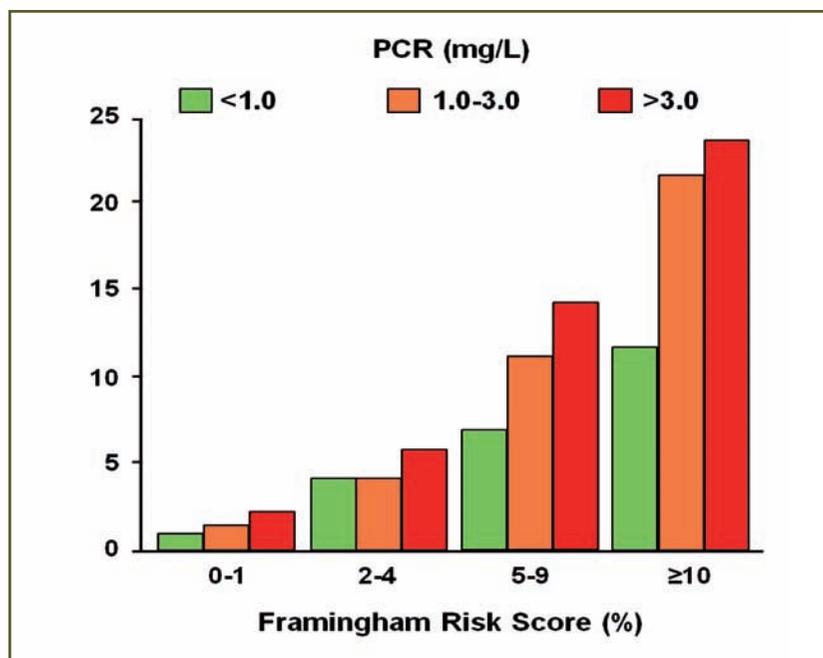


Figura 4 - Relazione tra livelli di PCR e rischio di eventi cardiovascolari maggiori nelle diverse categorie di rischio definite dal Framingham Risk Score.

za della stratificazione del rischio aumenta in modo significativo, soprattutto nel sesso femminile e nelle classi di pazienti definite a rischio intermedio dal Framingham Risk Score. In particolare lo score di Reynolds consente di riclassificare fino al 40-50% delle donne a rischio intermedio in un'altra categoria di rischio, maggiore od anche minore. Sulla base di quanto detto possiamo affermare che la PCR soddisfa anche due criteri fondamentali per la definizione di un nuovo fattore di rischio:

- 1) aumenta la nostra capacità di predire gli eventi cardiovascolari indipendentemente ed in aggiunta ai fattori di rischio cardiovascolare tradizionali;
- 2) consente di riclassificare il livello di rischio in una percentuale significativa di pazienti.

PCR: influenza sulla scelta terapeutica?

Un marcatore di rischio cardiovascolare, per essere considerato tale a tutti gli

effetti, deve potere influenzare la scelta terapeutica dei nostri pazienti. Le linee guida NCEP ATP-III identificano diverse categorie di rischio, definite sulla base del numero di fattori di rischio cardiovascolare tradizionali e del rischio stimato mediante lo score di Framingham (39, 40). Per ogni livello di rischio viene raccomandato un corrispettivo target terapeutico per il colesterolo LDL, sulla base del quale viene modulata la terapia ipocolesterolemizzante.

La domanda che ci si pone è se avere a disposizione un valore di PCR per ognuno dei nostri pazienti può influenzare la scelta di iniziare o meno un trattamento ipocolesterolemizzante con statina. Una risposta abbastanza ovvia può essere dedotta se riteniamo affidabili i dati relativi al potere predittivo e di riclassificazione che detiene la PCR.

In altre parole, se consideriamo come solida e credibile l'associazione tra PCR e rischio di eventi e la capacità della PCR di spostare un paziente da una categoria di rischio ad un'altra, non possiamo che

concludere che la misurazione della PCR influenzerà la nostra scelta terapeutica. Infatti, un paziente che per effetto della misurazione della PCR passasse da una condizione di rischio intermedio ad una condizione di alto rischio dovrà per necessità essere trattato in modo più aggressivo se non altro per raggiungere gli obiettivi terapeutici raccomandati per questa specifica classe di rischio.

In aggiunta a quanto detto, se la presenza di uno stato infiammatorio sub-clinico evidenziato da un incremento dei livelli di hs-PCR si correla con il rischio cardiovascolare, ci dovremmo aspettare una attenuazione proporzionale del rischio a seguito della riduzione dello stato di flogosi e quindi dei livelli di PCR.

In due studi pubblicati recentemente, il nostro gruppo ha dimostrato che in pazienti affetti da polimialgia reumatica, una malattia caratterizzata dalla iperattivazione della cascata infiammatoria e da alti livelli di PCR, la terapia anti-infiammatoria steroidea è stata seguita da un decremento significativo dei livelli di PCR ed un consensuale miglioramento di due indicatori surrogate di danno vascolare, ovvero il numero di microparticelle endoteliali circolanti e la rigidità aortica (41, 42).

Anche Wilensky et al. (43) hanno suggerito un nesso di causalità tra attenuazione dello stato infiammatorio sistemico sub-clinico e riduzione del danno vascolare; questi Autori hanno studiato gli effetti del darapladib, un potente antiinfiammatorio che inibisce la fosfolipasi A2 lipoproteina-associata, sull'evoluzione della malattia aterosclerotica in animali diabetici ed ipercolesterolemici.

L'attività anti-infiammatoria della molecola, la down-regulation dell'espressione di 24 geni associati alla attività linfocitaria e macrofagica, l'effetto sui livelli circolanti di fosfolipasi A2 lipoproteina-associata e

la riduzione del contenuto di lisofosfatidilcolina all'interno delle placche aterosclerotiche hanno determinato una riduzione significativa dell'area delle lesioni aterosclerotiche presenti nell'animale da esperimento (43).

Grande interesse ha suscitato lo studio del rapporto tra variazione dei livelli di alcuni marcatori di infiammazione e variazioni di indicatori surrogate di rischio cardiovascolare durante il trattamento anti-infiammatorio di specifiche malattie reumatiche.

Studi condotti in pazienti con artrite reumatoide hanno documentato un'alterazione dei principali indicatori di danno vascolare in questi pazienti (rigidità aortica, ispessimento medio-intimale carotideo, disfunzione endoteliale); la rigidità aortica si attenua però in modo significativo assieme alla mortalità dopo terapia con bloccanti del TNF-alfa (44-47).

Partendo dal presupposto che l'infiammazione contribuisce al processo aterosclerotico in tutte le sue tappe evolutive, nel 2011 è iniziato uno trial (CANTOS) finalizzato a valutare l'effetto sul rischio cardiovascolare di un inibitore dell'interleuchina 1-beta (Canakinumab). Gli effetti di questa molecola anti-infiammatoria saranno valutati in pazienti ad alto rischio cardiovascolare con coronaropatia stabile al fine di definire se l'attenuazione dello stato infiammatorio sia in grado di influenzare significativamente il rischio di eventi cardio- e cerebro-vascolari fatali e non fatali (48).

Se è vero che l'attenuazione di uno stato infiammatorio di alto grado sembra esercitare effetti positivi sull'omeostasi vascolare in pazienti con malattie infiammatorie sistemiche quali ad esempio l'artrite reumatoide e la polimialgia reumatica, resta da chiarire se modiche riduzioni dei livelli di hs-PCR in pazienti con aumenti sub-clinici

nici di questo indicatore di infiammazione si accompagnano ad una consensuale riduzione del rischio cardiovascolare.

In un nostro studio abbiamo osservato una riduzione significativa dei livelli di PCR in un gruppo di pazienti ipercolesterolemici sottoposti ad un regime dietetico ipocolesterolemizzante.

All'inizio dello studio i pazienti presentavano un modico incremento dei livelli di hs-PCR, che si è ridotto parallelamente alla colesterolemia dopo 8 settimane di dieta a basso contenuto di grassi saturi e colesterolo (49).

Dati analoghi sono stati confermati in diversi studi che hanno esplorato l'associazione tra riduzione della colesterolemia e riduzione dei livelli di PCR. In particolare, importanti trials con statine (CARE, AFCAPS-TEXCAPS, MIRACL, REVERSAL, A to Z, JUPITER) hanno evidenziato una relazione significativa tra riduzione dei livelli di colesterolo e riduzione di quelli di PCR (50). La correlazione tra riduzione della PCR e della colesterolemia è stata riscontrata anche in una meta-analisi di 23 studi condotta da Kinlay et al. (51); in questa meta-analisi, si è osservata una forte correlazione tra la riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo LDL e quella dei livelli di PCR, tanto da far concludere gli Autori, che l'effetto anti-infiammatorio delle statine è da attribuire pressoché totalmente alla loro azione ipocolesterolemizzante.

Se è vero che la riduzione della colesterolemia si accompagna ad una riduzione significativa dei livelli di PCR, la domanda che a questo punto ci si pone è se l'attenuazione dello stato flogistico sub-clinico che si ottiene riducendo la colesterolemia possa spiegare parte degli effetti protettivi della terapia ipocolesterolemizzante sul danno vascolare e sul rischio di eventi cardiovascolari.

A tal proposito, abbiamo osservato che in pazienti ipercolesterolemici sottoposti a terapia dietetica ipocolesterolemizzante, la riduzione dei livelli di PCR risultava essere direttamente correlata al miglioramento della rigidità della parete aortica (49). Di maggiore significato è l'osservazione prodotta in diversi trials con statine secondo i quali la riduzione dei livelli di PCR ottenuta mediante un intervento farmacologico ipocolesterolemizzante si accompagna ad una riduzione significativa del rischio di eventi ischemici coronarici (50).

Sulla base di quanto detto, possiamo ipotizzare che parte dell'effetto protettivo esercitato dalla terapia con statine o comunque da un intervento ipocolesterolemizzante quale la dieta povera in colesterolo e grassi saturi possa essere in parte attribuibile all'azione anti-infiammatoria dei suddetti regimi di intervento.

I risultati di alcuni trials con statine sembrano dare parziale supporto a questa ultima ipotesi. Una analisi post-hoc dello studio CARE ha dimostrato infatti una maggiore efficacia del trattamento con pravastatina in pazienti ad alto rischio che presentavano livelli aumentati di PCR (52). Il suddetto risultato sembra indicare che nel paziente con attivazione sub-clinica della cascata infiammatoria l'azione di protezione cardiovascolare della statina sia amplificata, verosimilmente in relazione all'effetto anti-infiammatorio di questa classe di farmaci. Anche nello studio PROVE-IT, Ridker e coll. (53) hanno dimostrato una maggiore efficacia del trattamento con statina, in termini di riduzione del rischio di nuovi eventi ischemici cardiaci, in quei pazienti che presentavano il maggior decremento dei livelli di PCR durante il follow-up dello studio (53).

A dare ulteriore supporto ai dati presentati, Nissen e coll. (54) hanno condotto uno studio (REVERSAL) su oltre 500 pazienti

con coronaropatia aterosclerotica, dimostrando che nei pazienti trattati con rosuvastatina era possibile ottenere una iniziale regressione del volume delle placche coronariche; il dato già di per se rilevante è stato ulteriormente valorizzato dalla osservazione che la regressione di placca veniva osservata proprio nei pazienti trattati con statina che ottenevano anche una significativa riduzione dei livelli di PCR (54).

Dal riesame dei principali trials con statine in prevenzione secondaria (CARE, PROVE-IT, REVERSAL), è pertanto possibile affermare che in pazienti ad alto rischio con anamnesi positiva per eventi cardiovascolari od evidenza strumentale di patologia coronarica aterosclerotica, la presenza di uno stato infiammatorio sistemico potrebbe rappresentare un elemento che suggerisce l'opportunità di intraprendere un trattamento ipocolesterolemizzante. Questo dato, tuttavia, appare di limitata rilevanza clinica se si considera che le più autorevoli linee guida per il trattamento del paziente ad alto rischio raccomandano l'impiego della terapia con statina, indipendentemente dai livelli di partenza di colesterolo e/o PCR.

Analogamente a quanto detto per i pazienti in prevenzione secondaria, Ridker et al. (55) hanno osservato che nei pazienti in prevenzione primaria dello studio AFCAPS-TEXCAPS, il trattamento con lovastatina è risultato essere maggiormente efficace nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti con elevati livelli di PCR e livelli normali di colesterolo LDL. Partendo proprio dai risultati di questa analisi post-hoc dei dati dello studio AFCAPS-TEXCAPS, è stato progettato un trial di prevenzione primaria, lo studio JUPITER, in pazienti con normali livelli di colesterolo LDL e livelli di PCR aumentati (>2 mg/L) (56).

Lo studio JUPITER ha coinvolto oltre

17.000 partecipanti, trattati con rosuvastatina 20 mg o placebo. Il trial è stato interrotto prematuramente dopo circa 2 anni di follow-up alla luce dei forti benefici in termini di riduzione del rischio cardiovascolare osservati nel gruppo trattato con rosuvastatina. Nei pazienti trattati con statina si è osservata una riduzione del 44% rispetto al placebo dell'end-point primario (infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale, ospedalizzazione per angina instabile, rivascolarizzazione e morte per cause cardiovascolari). Si è inoltre osservata una riduzione del 55% del rischio di infarto miocardico non fatale, del 48% del rischio di ictus e del 47% del rischio di infarto miocardico, ictus e morte cardiovascolare.

Lo studio ha anche dimostrato che la percentuale più bassa di eventi cardiovascolari era evidente nei soggetti che hanno raggiunto il duplice target di LDL <70 mg/dl e PCR <2 mg/L. Lo studio JUPITER potrebbe consentire di trarre alcune conclusioni di ordine clinico, soprattutto se i suoi risultati saranno confermati in trials aggiuntivi. La prima conclusione è che in soggetti in prevenzione primaria a rischio basso-intermedio e con colesterolemia normale, l'impiego della statina si accompagna ad una riduzione significativa del rischio cardiovascolare. Quindi, come già suggerito per lo più da analisi post-hoc di trials precedenti, la "normocolesterolemia" da un lato ed un rischio cardiovascolare non elevato dall'altro, potrebbero non rappresentare elementi sufficienti a guidare la scelta di iniziare o meno un intervento farmacologico con statina. Pur nell'ambito di una colesterolemia normale e di un rischio complessivo non elevato dei pazienti arruolati, anche nello studio JUPITER si è osservato un maggior beneficio del trattamento con statina in quei pazienti a maggiore rischio (57). Nei pazienti con Framingham risk score >10% è stato calco-

lato un NNT di 17, contro un NNT di 47 nei pazienti con Framingham risk score $\leq 10\%$.

La seconda conclusione che sembra emergere dallo studio JUPITER è che la presenza di livelli di PCR aumentati potrebbe costituire l'indicatore che in prevenzione primaria può indirizzare nella scelta di iniziare una terapia farmacologica con statina. In merito a questo aspetto, vista la unicità del risultato citato derivante tra l'altro da uno studio interrotto prematuramente, è opportuno conservare un certo grado di cautela prima di assecondare questa interpretazione. Infine, un'ulteriore conclusione che potrebbe essere dedotta dallo studio JUPITER è che la riduzione dei livelli di PCR ottenuta mediante la somministrazione di rosuvastatina si accompagna ad una riduzione del rischio cardiovascolare.

Sebbene, sia ormai del tutto acquisito che l'impiego di statine si accompagni pressoché invariabilmente ad una riduzione dei livelli di PCR, è anche vero che esiste una stretta relazione tra entità della riduzione della colesterolemia e quella della PCR. Quindi, tanto la riduzione dei livelli di PCR quanto quella del rischio cardiovascolare osservata nello studio JUPITER potrebbero ascrivere unicamente alla riduzione della colesterolemia prodotta da un farmaco innanzitutto ipocolesterolemizzante.

Ciò non esclude che la riduzione dei livelli di hs-PCR non possa avere un effetto prognostico favorevole. Data l'assenza nello studio JUPITER di un braccio con alta PCR ed uno con bassa PCR, è impossibile valutare pienamente l'impatto dei livelli della PCR sulla risposta al trattamento.

Conclusioni

La identificazione di nuovi indicatori subclinici della malattia aterosclerotica po-

trebbe consentire di stratificare meglio il rischio del paziente portatore o meno di altri fattori di rischio cardiovascolare, e possibilmente fornire un bersaglio aggiuntivo dei nostri interventi di prevenzione del rischio cardiovascolare.

Numerosi elementi di ordine sperimentale e clinico suggeriscono che l'aterosclerosi può essere considerata un processo infiammatorio. I fattori di rischio cardiovascolare tradizionali, inclusa l'ipercolesterolemia, sono tutti capaci di favorire l'attivazione di uno stato infiammatorio sistemico di basso grado. Indipendentemente dal fattore responsabile della attivazione della cascata infiammatoria, è certo che uno stato flogistico sistemico di basso grado rappresenta una condizione in grado di aggravare la prognosi sia di pazienti sopravvissuti ad un evento acuto cardiovascolare, che di quelli apparentemente sani.

Il National Heart, Lung and Blood Institute ha pertanto sottolineato la opportunità di inserire alcuni marcatori umorali di flogosi tra i nuovi potenziali indicatori di rischio cardiovascolare.

Livelli ematici elevati di PCR e di altre cosiddette "proteine della fase acuta", citochine pro-infiammatorie (IL-6, TNF-alfa, etc.), chemochine, molecole di adesione leucocitaria - tutti marcatori di uno stato flogistico in atto - si associano ad un maggior rischio di eventi cardiovascolari. Le raccomandazioni della AHA-Center for Disease Control and Prevention per il corretto utilizzo dei marcatori umorali di flogosi nella stratificazione del rischio cardiovascolare sottolineano la superiorità prognostica della PCR rispetto ad altri indicatori di flogosi sistemica.

La PCR, oltre ad essere un valido predittore di rischio cardiovascolare, tanto in pazienti in prevenzione primaria che secondaria, aumenta la capacità di predizione degli eventi cardiovascolari basata

sull'impiego dei fattori di rischio cardiovascolare tradizionali od algoritmi classici per la stima del rischio cardiovascolare globale.

L'integrazione di algoritmi per la predizione del rischio cardiovascolare con i dati derivanti dalla misurazione della PCR, come fatto nel Reynolds Risk Score, sembra migliorare la possibilità di riclassificare i nostri pazienti in categorie di rischio teorico più vicine al loro rischio reale. La plausibilità biologica della associazione tra PCR e rischio cardiovascolare, la disponibilità di test standardizzati per la misurazione della PCR, l'elevato valore predittivo del rischio cardiovascolare, la sinergia prognostica con i fattori di rischio tradizionali ed il potere di riclassificazione del rischio offerto dalla PCR, fanno di questa proteina un valido indicatore di rischio cardiovascolare. Restano tuttavia ancora dei dubbi sul fatto che la misurazione della PCR possa indirizzare le nostre scelte terapeutiche, tanto in prevenzione secondaria quanto in prevenzione primaria.

Il livello di rischio globale del paziente rappresenta ancora il parametro principale che dovrebbe condizionare l'inizio di una terapia con statina.

I risultati dello studio JUPITER, se da un lato confermano l'assoluto beneficio derivante dalla riduzione della colesterolemia anche in pazienti con colesterolo normale, dall'altro forniscono elementi preliminari ma non ancora definitivi a favore della possibilità che la misurazione della PCR possa indirizzare la decisione di iniziare una terapia farmacologica ipocolesterolemizzante nel paziente in prevenzione primaria. In prevenzione primaria, vista l'entità delle implicazioni cliniche ed il potenziale impatto sulla spesa farmaceutica dei risultati dello studio JUPITER, è necessario una conferma ed una validazione farmaco-economica dei suddetti risultati.

Elenco degli argomenti trattati

- L'attivazione della cascata infiammatoria sistemica di basso grado è di frequente riscontro in soggetti portatori dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolare ed in pazienti con aterosclerosi documentata.
- La PCR, marcatore umorale della flogosi sistemica, si ritiene possa rappresentare tanto un epifenomeno della malattia aterosclerotica sub-clinica quanto un determinante diretto di danno vascolare aterosclerotico.
- La misurazione della PCR consente di predire in modo affidabile il rischio di eventi cardiovascolari indipendentemente ed in modo sinergico rispetto ai tradizionali fattori di rischio cardiovascolare.
- L'integrazione dei valori di PCR in algoritmi per la stima del rischio (es. Reynolds Risk Score) consente di riclassificare una percentuale significativa di pazienti, soprattutto se di sesso femminile o con rischio cardiovascolare teorico intermedio.
- Esistono elementi ancora preliminari e non ancora definitivi a favore della possibilità che la misurazione della PCR possa indirizzare la decisione di iniziare una specifica terapia per la prevenzione del rischio cardiovascolare.

Glossario

HS:	alta sensibilità
IL-6:	interleuchina-6
	del plasminogeno-1
PCR:	proteina C-reattiva
PTX:	pentrossina
SAP:	amiloide P sierica
TNF-alfa:	fattore di necrosi tumorale-alfa

Bibliografia

1. Srinivasan N, White HE, Emsley J et. al. Comparative analyses of pentraxins: implications for protomer assembly and ligand binding. *Structure*. 1994; 2: 1017-1027.
2. Dong A, Caughey B, Caughey WS et. al. Secondary structure of the pentraxin female protein in water determined by infrared spectroscopy: Effects of calcium and phosphorylcholine. *Biochemistry*. 1992; 31: 9364-9370.
3. Tillet WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of the Pneumococcus. *J Exp Med*. 1930; 52: 561-571.
4. Lei KJ, Liu T, Zon G et. al. Genomic DNA sequence for human C-reactive protein. *J Biol Chem*. 1985; 260: 13377-13383.
5. Khreiss T, Jozsef L, Potempa LA, Filep JG. Loss of Pentameric Symmetry in C-reactive protein induces interleukin-8 secretion through peroxynitrite signaling in human neutrophils. *Circ Res*. 2005; 97: 690-697.
6. Walsh MT, Divane A, Whitehead AS. Fine mapping of the human pentraxin gene region on chromosome 1q23. *Immunogenetics*. 1996; 44: 62-69.
7. Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E et. al. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation*. 1999; 100: 793-798.
8. Liuzzo G, Baisucci LM, Gallimore JR et. al. Enhanced inflammatory response in patients with preinfarction unstable angina. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34: 1696-1703.
9. Shah T, Newcombe P, Strazzullo P, et al. Ancestry as a determinant of mean population C-reactive protein values: implications for cardiovascular risk prediction. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010; 3(5): 436-444.
10. Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Stanek HG, Das SR, Vongpatanasin W, Wians FH Jr, Grundy SM, de Lemos JA. Race and gender differences in C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 464-469.
11. Koenig W, Sund M, Fröhlich M et. al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*. 1999; 99: 237-242.
12. Danesh J, Muir J, Wong YK et. al. Risk factors for coronary heart disease and acute-phase proteins: a population-based study. *Eur Heart J*. 20: 954-959.
13. Calle MC, Fernandez ML. Inflammation and type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2012; 15.
14. Pankow JS, Folsom AR, Cushman M, et al. Familial and genetic determinants of systemic markers of inflammation: the NHLBI family heart study. *Atherosclerosis*. 2001; 154: 681-689.
15. Hage FG, Szalai AJ. C-reactive protein gene polymorphisms, C-reactive protein blood levels, and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 1115-1122.
16. Dehghan A, Dupuis J, Barbalic M et al. Meta-analysis of genome-wide association studies in >80000 subjects identifies multiple loci for C-reactive protein levels. *Circulation*. 2011; 123: 731-738.
17. Juhan-Vague I, Alessi MC, Joly P, et al. Plasma plasminogen activator inhibitor-1 in angina pectoris. Influence of plasma insulin and acute-phase response. *Arteriosclerosis*. 1989; 9: 362-367.
18. Ramshaw AL, Parums DV. Immunohistochemical characterization of inflammatory cells associated with advanced atherosclerosis. *Histopathology*. 1990; 17: 543-552.
19. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in „active“ coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1990; 65: 168-172.
20. Andreotti F, Roncaglioni MC, Hackett DR, Khan MI, Regan T, Haider AW, Davies GJ, Kluft C, Maseri A. Early coronary reperfusion blunts the procoagulant response of plasminogen activator inhibitor-1 and von Willebrand factor in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 16: 1553-1560.
21. Robbie L, Libby P. Inflammation and atherothrombosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2001; 947: 167-179.
22. Hemingway H, Philipson P, Chen R, et al.

- Evaluating the quality of research into a single prognostic biomarker: a systematic review and meta-analysis of 83 studies of C-reactive protein in stable coronary artery disease. *PLoS Med.* 1;7: e1000286, 2010.
23. Meuwissen M, van der Wal AC, Niessen HW et al. Colocalisation of intraplaque C-reactive protein, complement, oxidised low density lipoprotein, and macrophages in stable and unstable angina and acute myocardial infarction. *J Clin Pathol.* 2006; 59: 196-201.
 24. Mora S, Ridker PM. Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) - can C-reactive protein be used to target statin therapy in primary prevention?. *Am J Cardiol.* 2006; 97: 33-41.
 25. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation.* 2001; 103: 1813-1818.
 26. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997; 336: 973-979.
 27. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation.* 1998; 97: 425-458.
 28. Pirro M, Bergeron J, Dagenais GR et al. Age and duration of follow-up as modulators of the risk for ischemic heart disease associated with high plasma C-reactive protein levels in men. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 2474-2480.
 29. St-Pierre AC, Bergeron J, Pirro M et al. Inflammatory markers and long-term risk of ischemic heart disease in men A 13-year follow-up of the Quebec Cardiovascular Study. 2005; 182: 315-321.
 30. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptege S, Di Angelantonio E, Lowe G et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet.* 2010, 375: 132-140.
 31. Tzoulaki I, Siontis KC, Ioannidis JP. Prognostic effect size of cardiovascular biomarkers in datasets from observational studies versus randomised trials: meta-epidemiology study. *BMJ.* 2011; 343: d6829.
 32. Wensley F, Gao P and the C-Reactive Protein Coronary Heart Disease Genetics Collaboration (CCGC). Association between C reactive protein and coronary heart disease: mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ.* 2011; 342: d548.
 33. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. American Heart Association Expert Panel on Subclinical Atherosclerotic Diseases and Emerging Risk Factors and the Stroke Council. *Circulation.* 2009; 119: 2408-2416,
 34. Pirro M, Schillaci G, Vaudo G et al. Low-grade systemic inflammation impairs arterial stiffness in newly diagnosed hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest.* 2004; 34: 335-341.
 35. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-Reactive Protein and Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in the Prediction of First Cardiovascular Events. *N Engl J Med.* 2002; 347: 1557-1565.
 36. St-Pierre AC, Bergeron J, Pirro M et al. Effect of plasma C-reactive protein levels in modulating the risk of coronary heart disease associated with small, dense, low-density lipoproteins in men (The Quebec Cardiovascular Study). *Quebec Cardiovascular Study. Am J Cardiol.* 2003; 91: 555-558.
 37. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N et al. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation.* 2008; 118: 2243-2251.
 38. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA.* 2007; 297: 611-619.
 39. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High

- Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285: 2486-2497.
40. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004; 110: 227-239.
 41. Pirro M, Bocci EB, Di Filippo F, et al. Imbalance between endothelial injury and repair in patients with polymyalgia rheumatica: improvement with corticosteroid treatment. *J Intern Med*. 2011; doi: 10.
 42. Schillaci G, Pucci G, Pirro M, et al. Aortic stiffness is increased in polymyalgia rheumatica and improves after steroid treatment. *Ann Rheum Dis*. 2012.
 43. Wilensky RL, Shi Y, Mohler ER 3rd et al. Inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A2 reduces complex coronary atherosclerotic plaque development. *Nat Med*. 2008; 14: 1059-1066.
 44. Mäki-Petäjä KM, Hall FC, Booth AD et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Circulation*. 2006; 114: 1185-1192.
 45. Billsborough W, Keen H, Taylor A et al. Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy over conventional therapy improves endothelial function in adults with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2006; 26: 1125-1131.
 46. Del Porto F, Laganà B, Lai S et al. Response to anti-tumour necrosis factor alpha blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46: 1111-1115.
 47. Jacobsson LT, Turesson C, Nilsson JA et al. Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006; 66: 670-675.
 48. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab. Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J*. 2011; 162: 597-605.
 49. Pirro M, Schillaci G, Gemelli F et al. Attenuation of inflammation with short-term dietary intervention is associated with a reduction of arterial stiffness in subjects with hypercholesterolaemia. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004; 11: 497-502.
 50. Joshi PH, Jacobson TA. Therapeutic options to further lower C-reactive protein for patients on statin treatment. *Curr Atheroscler Rep*. 2010; 12: 34-42.
 51. Kinlay S. Low-density lipoprotein-dependent and -independent effects of cholesterol-lowering therapies on C-reactive protein: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 2003-2009.
 52. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation*. 1998; 98: 839-844.
 53. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*. 2005; 352: 20-28.
 54. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Statin Therapy, LDL Cholesterol, C-Reactive Protein, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2005; 352: 29-38.
 55. Ridker PM, Rifai N, Clearfield et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1959-1965.
 56. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J et al. JUPITER Trial Study Group Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet*. 2009; 373: 1175-1182.
 57. Ridker PM, MacFadyen JG, Fonseca FA et al. Number needed to treat with rosuvastatin to prevent first cardiovascular events and death among men and women with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin (JUPITER). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009; 2: 616-623.