

# Infiammazione e lipidi nella patologia coronarica. Fattori di rischio, cause scatenanti o *target* terapeutici?

Pasquale Perrone Filardi<sup>1</sup>, Milena Cecere<sup>1</sup>, Gianluigi Savarese<sup>1</sup>, Carmen D'Amore<sup>1</sup>, Antonio Parente<sup>1</sup>, Sirio Conte<sup>1</sup>, Gloria Coutsoumbas<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche, Università degli Studi "Federico II", Napoli, <sup>2</sup>U.O. di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna

## Key words:

Atherosclerosis;  
Cardiovascular risk;  
C-reactive protein;  
Statins.

The search for new risk markers of cardiovascular (CV) risk is continuous, aimed to improve its estimate. Among them, the measurement of C-reactive protein (CRP) levels seems the most promising one. CV risk evaluation systems as Reynolds score, integrating CPR dosage to classic risk factors, were shown to improve the detection of subjects at higher risk, who deserve a more effective CV prevention. The use of CRP as a guide in primary prevention was tested for the first time in the JUPITER study, a large randomized trial comparing ro-suvastatin 20 mg and placebo. Admission criteria were based on the presence of an inflammatory status only (CRP >2 mg/l), aside from CV risk factors (LDL <130 mg/dl). Rosuvastatin 20 mg, compared to placebo, significantly reduced composite primary endpoint (CV mortality, myocardial infarction, ischemic stroke, hospitalization for unstable angina and myocardial revascularization). These results confirmed the continuous relationship between decreased cholesterol level and clinical benefit also in primary prevention. The high prevalence of metabolic syndrome in this study population confirmed the link between this condition and the presence of an inflammatory status, and the high incidence of events occurred in the placebo group suggests an important role of CRP in the detection of subjects at higher CV risk. The greatest reduction of CV events was seen in the subgroup of patient who achieved the "double target" of both decreased lipids and inflammation marker, similarly to PROVE IT-TIMI 22 in secondary prevention. The presence of an inflammatory status may allow the detection of more vulnerable patients, where statin treatment may result in a greater benefit, as both LDL cholesterol and inflammatory status are reduced, and clinical CV events are consequently decreased.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (12 Suppl 3): 10S-15S)

© 2010 AIM Publishing Srl

## Per la corrispondenza:

Dr. Pasquale Perrone  
Filardi

Dipartimento di Medicina  
Interna,  
Scienze Cardiovascolari  
ed Immunologiche,  
Università degli Studi  
"Federico II"  
Via Pansini, 5  
80131 Napoli  
E-mail: fpperron@unina.it

## Introduzione

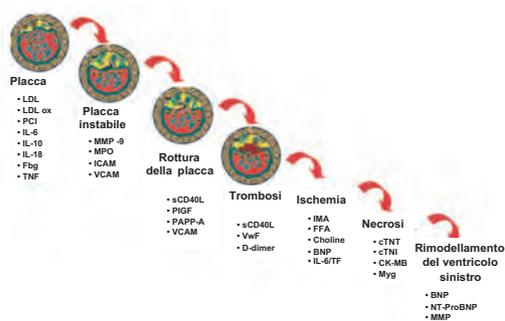
Nonostante gli avanzamenti della ricerca scientifica nello sviluppo di mezzi di prevenzione e cura delle malattie cardiovascolari queste continuano a rappresentare un'importante causa di morbilità e mortalità, interessando spesso soggetti in precedenza completamente asintomatici ed in buona salute, talora completamente privi dei classici fattori di rischio cardiovascolari noti<sup>1</sup>, sulla base dei quali si stima il rischio cardiovascolare. Attualmente infatti il *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (ATP)-III* utilizza i fattori di rischio classici (*Framingham Risk Score*) per stimare il rischio cardiovascolare a 10 anni, distinguendo pazienti in categorie a rischio basso (<10% a 10 anni e ≤1 fattore di rischio), moderato rischio (<10% a 10 anni ma ≥2 fattori di rischio), moderato-alto (>10% ma <20% a 10 anni) ed alto (>20% a 10 anni), giustificando interventi farmacologici più aggressivi anche in prevenzione primaria solo nelle classi di rischio più elevate<sup>2</sup>. Affinare sempre più la capacità di individuare precocemente soggetti che, pur non rientrando in categorie ad alto rischio, andranno incontro

ad eventi clinici futuri rappresenta la sfida continua della ricerca in ambito di prevenzione cardiovascolare.

## Ricerca di nuovi marcatori di rischio cardiovascolare

Allo scopo di soddisfare la richiesta di un maggior potere di discriminazione del reale rischio cardiovascolare, nel corso degli ultimi decenni si è assistito al proliferare in letteratura di numerose proposte di nuovi marcatori di rischio cardiovascolare<sup>3</sup>, tra i quali il dosaggio della proteina C-reattiva (PCR) plasmatica sembra quello più vicino al contesto clinico<sup>4</sup>.

Una distinzione importante da sottolineare è rappresentata dalla differenza esistente tra "marcatori" e "fattori" di rischio cardiovascolare. Nel processo aterosclerotico si individuano infatti già nelle fasi iniziali numerose molecole i cui livelli plasmatici appaiono incrementati, segnalando la presenza di placche ateromasiche, tra i quali si individuano colesterolo LDL e numerosi marcatori di infiammazione, come la PCR (Figura 1)<sup>3</sup>. Tra questi *biomarker*, tuttavia, dal punto di vista



**Figura 1.** Elevazione di specifici marker biochimici nei differenti stadi della cascata di eventi che porta a sindrome coronarica acuta.

BNP = peptide natriuretico cerebrale; CK-MB = creatininfosfatocinas miocardica; CPR = proteina C-reattiva; cTNI = troponina cardiaca I; cTNT = troponina cardiaca T; Fbg = fibrinogeno; FFA = acidi grassi liberi; ICAM = molecole di adesione intercellulare; IL = interleuchina; IL-6 TF = interleuchina 6/fattore tissutale; IMA = albumina modificata dall'ischemia; LDL = low-density lipoprotein; PAI-1 = inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1; MMP = metalloproteinasi di matrice; MPO = mieloperossidasi; Myg = mioglobina; NT-proBNP = porzione N terminale del peptide natriuretico cerebrale; LDL ox = low-density lipoprotein oxidate; PAPP-A = proteina plasmatica A associata alla gravidanza; PIGF = fattore di crescita placentale; sCD40L = ligando CD40 solubile; TNF = fattore di necrosi tumorale; VCAM = molecole di adesione delle cellule vascolari; Vwf = fattore di von Willebrand.

Da Vasan<sup>3</sup>, modificata.

fisiopatologico, solo il colesterolo ossidato ha mostrato un ruolo causale nella patogenesi della placca aterosamica dimostrando l'esistenza di una correlazione diretta tra la sua riduzione e la diminuzione di eventi cardiovascolari<sup>5-7</sup>, meritando la denominazione di "fattore" causale, mentre la PCR e in generale gli indici infiammatori, in assenza di una sicura dimostrazione di un ruolo causale in tale processo, rimangono per il momento unicamente "marcatori" di rischio, indicando in modo proporzionale al loro livello plasmatico la presenza e la gravità del processo aterosclerotico.

### Utilità dei marcatori di rischio cardiovascolare: il *Reynold score*

L'assenza di una dimostrazione di causalità nei confronti del processo aterosclerotico da parte degli indici infiammatori non esclude tuttavia che questi possano rivelarsi di notevole utilità dal punto di vista clinico, dal momento che costituiscono un segnale della presenza di tale patologia, seppur ancora ad un livello subclinico. A tal proposito sono stati sviluppati sistemi di valutazione del rischio cardiovascolare che integrino il dosaggio di marcatori di rischio, in aggiunta ai classici fattori di rischio cardiovascolare, tra i quali il *Reynold score*<sup>8-12</sup>.

Il *Reynold score* è un algoritmo sviluppato e validato inizialmente in un'ampia popolazione di donne (24 558 soggetti,  $\geq 45$  anni), e successivamente confermato valido anche in un ampio campione maschile (10 724 soggetti,  $\geq 50$  anni), entrambi seguiti con un follow-up decennale durante il quale è stata registrata l'incidenza di eventi cardiovascolari (infarto miocardico, ictus ischemico, rivascolarizzazione coronarica e morte cardiovascolare)<sup>8,9</sup>. Questo score implementa la determinazione della PCR a fattori di rischio cardiovascolare classici (ipertensione arteriosa, fu-

mo attivo, colesterolemia LDL e HDL, emoglobina glicata nei diabetici e storia familiare di cardiopatia ischemica) allo scopo di migliorare la capacità di discriminare all'interno della popolazione globale i soggetti che andranno incontro ad eventi cardiovascolari, pur essendo classificati sulla base degli attuali sistemi di calcolo a rischio basso o intermedio e dunque non oggetto di interventi in prevenzione primaria. L'aggiunta della determinazione della PCR consente di catalogare nuovamente un certo numero di soggetti in una classe di rischio più elevata, dunque suscettibile di trattamento. Ad esempio in un campione di 100 000 donne sottoposte a rischio intermedio sulla base dei criteri dell'ATP-III, l'aggiunta della misura della PCR determinerebbe un incremento della categoria di rischio nel 44% dei soggetti e il raggiungimento di una categoria di alto rischio nel 4% dei soggetti, consentendo di applicare una più efficace prevenzione cardiovascolare in questi gruppi di soggetti<sup>9</sup>.

L'ipotesi di utilizzare un marcatore di rischio cardiovascolare, quale la PCR, nel guidare interventi di prevenzione è stata testata per la prima volta in un ampio contesto clinico nello studio JUPITER (*Justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin*)<sup>13</sup>.

### Disegno e risultati dello studio JUPITER

L'innovazione dello studio JUPITER risiede principalmente nei criteri di arruolamento che rappresentano un'estremizzazione dell'algoritmo di Reynolds, consentendo l'ingresso al trial esclusivamente sulla base dell'esistenza di uno stato infiammatorio, prescindendo dalla presenza dei classici fattori di rischio cardiovascolare. Lo studio JUPITER è un trial multicentrico che ha arruolato oltre 17 000 soggetti di età  $\geq 50$  anni ( $\geq 60$  per le donne) con anamnesi negativa per malattie cardio- e cerebrovascolari o diabete mellito, ossia in prevenzione primaria, che presentassero un semplice profilo laboratoristico:

- colesterolo LDL  $< 130$  mg/dl;
- PCR  $\geq 2$  mg/l;
- randomizzati in doppio cieco a ricevere rosuvastatina 20 mg o placebo con rapporto 1:1 e seguiti con un follow-up medio di quasi 2 anni<sup>14</sup>.

Gli endpoint principali dello studio erano rappresentati da:

- primario: composito di tre endpoint classici *hard*, mortalità cardiovascolare, infarto miocardico, ictus ischemico, e altri più *soft* costituiti da ospedalizzazione per angina instabile e rivascolarizzazione miocardica;
- secondari: i singoli componenti dell'endpoint primario e la mortalità totale.

Dal punto di vista laboratoristico il trattamento con rosuvastatina 20 mg ha determinato a distanza di 12 mesi una riduzione significativa del colesterolo LDL (-50% a 12 mesi) e della PCR (-37% a 12 mesi), riduzione che si mantiene a distanza, mentre nel gruppo randomizzato a placebo non è stata osservata alcuna variazione.

L'utilizzo di rosuvastatina 20 mg rispetto al placebo ha determinato una riduzione significativa dell'endpoint primario composito (0.77 vs 1.36%/anno;  $p < 0.00001$ ), riduzione che rimane significativa anche considerando unica-

mente gli endpoint *hard* (morte cardiovascolare, infarto miocardico e ictus cerebrale) (0.45 vs 0.85%/anno;  $p < 0.00001$ ). Risultati sovrapponibili si sono registrati nei singoli endpoint secondari (Figura 2)<sup>14</sup>. L'analisi del beneficio clinico ha stimato pari a 25 il numero di soggetti da trattare per evitare un evento (NNT) dell'endpoint primario a 5 anni. Un'ulteriore analisi eseguita in base all'età ha mostrato risultati ancora più favorevoli nei soggetti di età più avanzata; una stima del NNT a 5 anni è risultata infatti pari a circa 30 al di sotto dei 70 anni, riducendosi a 19 in soggetti più anziani.

JUPITER – Componenti dell'endpoint primario					
	Placebo [n=8901] n (tasso <sup>**)</sup>	Rosuvastatina [n=8901] n (tasso <sup>**)</sup>	HR	IC al 95%	valore di p
<b>Endpoint primario</b> (Momento della prima comparsa di morte CV, IM, ictus, angina instabile, rivascolarizzazione arteriosa)	<b>251</b> (1.36)	<b>142</b> (0.77)	<b>0.56</b>	0.46-0.69	<b>&lt;0.001*</b>
<b>IM non fatale</b>	<b>62</b> (0.33)	<b>22</b> (0.12)	<b>0.35</b>	0.22-0.58	<b>&lt;0.001*</b>
<b>IM fatale o non fatale</b>	<b>68</b> (0.37)	<b>31</b> (0.17)	<b>0.46</b>	0.30-0.70	<b>0.0002</b>
<b>Ictus non fatale</b>	<b>58</b> (0.31)	<b>30</b> (0.16)	<b>0.52</b>	0.33-0.80	<b>0.003</b>
<b>Ictus fatale o non fatale</b>	<b>64</b> (0.34)	<b>33</b> (0.18)	<b>0.52</b>	0.34-0.79	<b>0.002</b>
<b>Rivascolarizzazione arteriosa</b>	<b>131</b> (0.71)	<b>71</b> (0.38)	<b>0.54</b>	0.41-0.72	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Angina instabile<sup>†</sup></b>	<b>27</b> (0.14)	<b>16</b> (0.09)	<b>0.59</b>	0.32-1.10	<b>0.09</b>
<b>Morte CV, ictus, IM</b>	<b>157</b> (0.85)	<b>83</b> (0.45)	<b>0.53</b>	0.40-0.69	<b>&lt;0.001*</b>
<b>Rivascolarizzazione o angina instabile</b>	<b>143</b> (0.77)	<b>76</b> (0.41)	<b>0.53</b>	0.40-0.70	<b>&lt;0.001*</b>

\*\* I tassi sono per 100 persone/anni; <sup>†</sup> Ospedalizzazione causata da angina instabile; \* valore reale di  $p < 0.00001$   
HR: Hazard Ratio (rapporto di rischio); IC: intervallo di confidenza

Figura 2. Risultati dello studio JUPITER. CV = cardiovascolare; IM = infarto miocardico. Da Ridker et al.<sup>14</sup>, modificata.

## Riflessioni sui risultati dello studio JUPITER

Due importanti considerazioni possono emergere innanzitutto esaminando le caratteristiche basali della popolazione selezionata sulla base dei criteri di ingresso dello studio, ossia esclusivamente la presenza di uno stato infiammatorio, e della valutazione dell'incidenza di eventi in questa popolazione nel corso del follow-up:

- 1) la popolazione selezionata dal trial mostra una bassa prevalenza dei fattori di rischio classici (quali fumo o storia familiare di cardiopatia ischemica) e, al contrario, un'elevata prevalenza di sindrome metabolica, pari a oltre il 40%. Questo dato conferma l'esistenza di un legame tra la sindrome metabolica e la presenza di uno stato infiammatorio, già osservato in precedenti studi<sup>15</sup>;
- 2) l'incidenza di endpoint primario nel gruppo placebo è stata pari a 1.36% eventi/anno, dunque sovrapponibile a quella attesa nei soggetti definiti secondo ATP-III a rischio moderato-alto (incidenza eventi 1-2% per anno, ossia 10-20% a 10 anni), portatori di almeno 2 fattori di rischio cardiovascolari classici<sup>16</sup>. Questo dato suggerisce un ruolo importante rivestito dalla PCR nel discriminare soggetti a maggior rischio cardiovascolare.

La terapia con rosuvastatina ha consentito di raggiungere valori di colesterolo LDL molto bassi, intorno a 50 mg/dl, confermando per la prima volta anche in una popolazione trattata in prevenzione primaria l'esistenza di una

relazione continua tra riduzione dei valori di colesterolo, anche a livelli molto bassi, e concomitante effetto clinico più favorevole (*lower is better*). I risultati dello studio JUPITER spostano il *target* terapeutico lipidico verso obiettivi sostanzialmente più bassi anche in popolazioni trattate in prevenzione primaria.

## Ruolo della proteina C-reattiva come target terapeutico

Dall'analisi cumulativa dei risultati dei precedenti trial sulle statine, i cui criteri di arruolamento si basavano principalmente sui valori di colesterolo LDL, ampie metanalisi hanno calcolato il rapporto tra riduzione di LDL e riduzione di eventi cardiovascolari, stimando per ogni diminuzione di colesterolo LDL di quasi 40 mg/dl un calo di circa il 20% del rischio cardiovascolare (Figura 3)<sup>14,17,18</sup>. A sorpresa nello studio JUPITER la riduzione di eventi cardiovascolari nei pazienti trattati con rosuvastatina 20 mg è stata circa doppia rispetto a quanto atteso. Un'ulteriore analisi di questo trial ha mostrato come la maggiore riduzione di eventi si sia verificata nel sottogruppo di pazienti che raggiungevano contemporaneamente LDL <70 mg/dl e PCR <1 mg/l (riduzione rischio relativo 80%)<sup>19</sup>. Considerando la popolazione selezionata, sulla base non del colesterolo LDL ma dei valori di PCR, questo trial evidenzia un beneficio clinico maggiore dalla terapia con statine in pazienti con uno stato infiammatorio in essere, suggerendo l'esistenza di un'azione sinergica di riduzione lipidica ed attività antinfiammatoria da parte di questa categoria farmacologica.

Analoga riflessione deriva da un'analisi del trial PROVE-IT-TIMI 22<sup>20</sup>. In questo studio è stata valutata l'incidenza di eventi cardiovascolari (infarto miocardico e morte coronarica) in 3745 pazienti con sindrome coronarica acuta, randomizzati a ricevere atorvastatina 80 mg o pravastatina 40 mg, cercando una correlazione con i livelli di LDL e PCR raggiunti a 30 giorni. Come atteso, gli eventi cardiovascolari sono risultati significativamente ridotti nei pazienti con LDL <70 mg/dl rispetto a coloro che non raggiungevano il *target* (2.7 vs 4%/anno,  $p = 0.008$ ). Anche il raggiungimento di valori di PCR <2 mg/l ha mostrato analogo riduzione dell'endpoint primario, rispetto ai soggetti che non

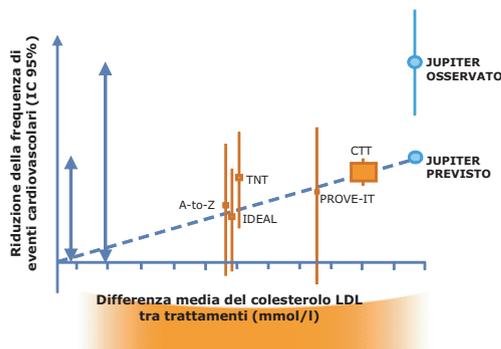


Figura 3. Beneficio clinico osservato nello studio JUPITER in base all'entità di riduzione dei valori di LDL rispetto all'atteso sulla base di studi precedenti. IC = intervallo di confidenza. Da Ridker et al.<sup>14</sup>, modificata.

ottenivano tale valore (2.8 vs 3.9%/anno,  $p = 0.006$ ). Sorprendentemente tra i pazienti perfettamente a *target* lipidico (LDL <70 mg/dl) gli eventi cardiovascolari sono risultati ulteriormente ridotti nel sottogruppo di soggetti con PCR <2 mg/l, rispetto ai soggetti che non raggiungevano il *target* infiammatorio (2.4 vs 3.1%/anno,  $p = 0.001$ ) (Figura 4)<sup>20</sup>. Questo dato ottenuto in un contesto di sindrome coronarica acuta, ossia in prevenzione secondaria, riproduce esattamente i risultati ottenuti in prevenzione primaria nei sottogruppi dello studio JUPITER.

L'importanza della riduzione infiammatoria, più o meno correlata alla riduzione lipidica, dal punto di vista clinico si evince ulteriormente dal confronto dei risultati divergenti originati dagli studi PROVE IT-TIMI 22 e A-to-Z, entrambi di confronto tra regimi di terapia statinica a diversa intensità e realizzati in un contesto di sindrome coronarica acuta<sup>20,21</sup>. Lo studio A-to-Z (*Aggrastat to Zocor trial*) ha arruolato 4497 pazienti con sindrome coronarica acuta randomizzati a ricevere statina ad alto dosaggio (simvastatina 40 mg il primo mese e 80 mg successivamente) o basso dosaggio (placebo per il primo mese e successivamente simvastatina 20 mg), mostrando nel braccio trattato in maniera più intensiva unicamente un *trend* favorevole di riduzione dell'endpoint composito (morte ed infarto miocardico) che tuttavia non raggiunge la significatività. La differenza tra i due studi può essere spiegata analizzando le variazioni di LDL e PCR. Nei pazienti dello studio A-to-Z trattati in maniera più aggressiva, infatti, si è osservata una importante riduzione di colesterolo LDL, sovrapponibile a quella osservata nel PROVE IT-TIMI 22, mentre non si è osservata analoga diminuzione dei valori di PCR, sugge-

rendo ulteriormente come la riduzione dell'attività infiammatoria possa determinare un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alla sola riduzione lipidica (Figura 5)<sup>22</sup>.

Ci si chiede se la ricerca del "doppio *target*", lipidico ed infiammatorio, possa avere ripercussioni sulla gestione clinica del paziente, oltre che fornire spunti per ragionamenti fisiopatologici. Un'ampia metanalisi ha mostrato come l'indipendenza delle variazioni di LDL e PCR che si rileva spesso nei singoli studi farmacologici, sia in realtà solo apparente. Analizzando in modo cumulativo le variazioni di LDL e PCR, queste appaiono direttamente e fortemente correlate tra loro, togliendo valore ad un'azione indipendente antinfiammatoria delle statine (Figura 6)<sup>23</sup>. Analizzando la cascata metabolica che conduce alla sintesi di colesterolo si osserva come a valle del blocco operato dall'enzima idrossi-metil-glutaril coenzima A reduttasi, parallelamente alla sintesi di colesterolo, si verifica anche la produzione di molecole implicate nell'attivazione infiammatoria. Appare dunque logico che l'azione delle statine si espliciti determinando una concomitante riduzione di colesterolo LDL e degli indici infiammatori. Ciò non toglie che la presenza di uno stato infiammatorio possa consentire di individuare pazienti con una maggiore vulnerabili-

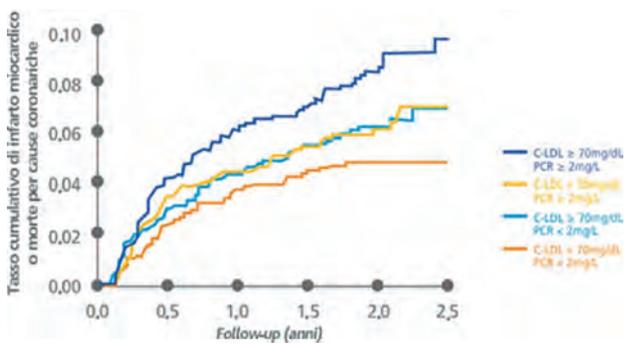


Figura 4. Correlazione tra colesterolemia LDL (C-LDL), proteina C-reattiva (PCR) ed endpoint cardiovascolare nello studio PROVE IT-TIMI 22. Da Ridker et al.<sup>20</sup>, modificata.

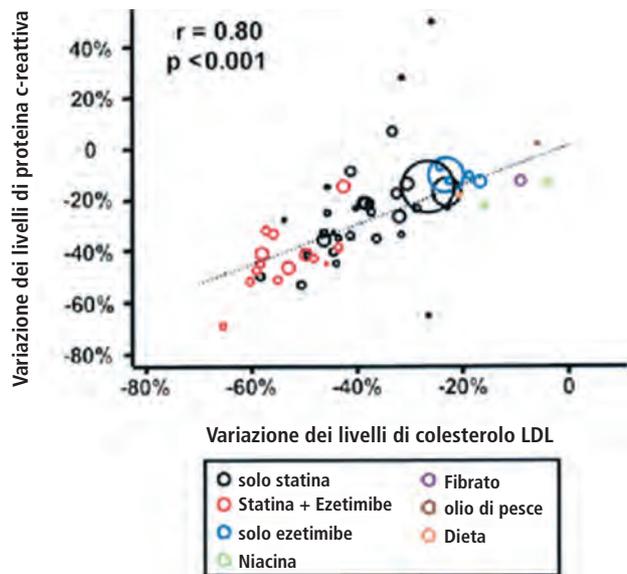


Figura 6. Correlazione tra riduzione del colesterolo LDL e riduzione della proteina C-reattiva (PCR) nei diversi trial clinici. Da Kinlay<sup>23</sup>, modificata.

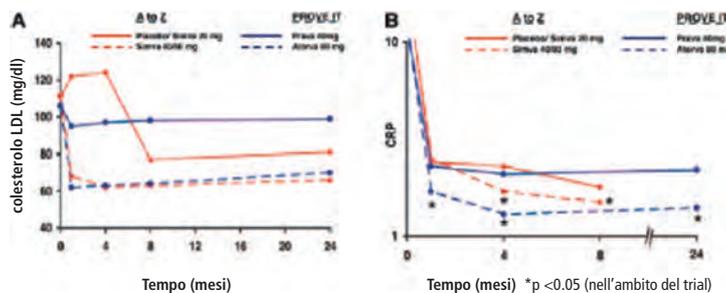


Figura 5. Differenza di colesterolemia LDL (LDL) e proteina C-reattiva (PCR) ottenute negli studi A-to-Z e PROVE IT-TIMI 22. Da Wiviott et al.<sup>22</sup>, modificata.

tà nei quali la terapia con statine sia in grado di determinare un beneficio maggiore, riducendo oltre che il colesterolo LDL anche lo stato infiammatorio e, conseguentemente, l'instabilità di placca e gli eventi clinici.

## Ripercussioni dei risultati dello studio JUPITER sul mondo reale

Sulla base dei dati di prevalenza dei livelli di PCR e LDL riscontrati in un ampio campione americano<sup>24</sup>, sono stati proiettati i criteri di arruolamento dello studio JUPITER all'intera popolazione degli Stati Uniti, stimando la presenza di 6.5 milioni di nuovi soggetti (3.9 milioni di uomini  $\geq 50$  anni e 2.6 milioni di donne  $\geq 60$  anni) potenzialmente destinatari di terapia con statina in prevenzione primaria, prevedendo in questo modo una riduzione di 260 000 nuovi eventi cardiovascolari a 5 anni<sup>25</sup>.

La realtà clinica tuttavia è decisamente differente, mostrando spesso uno scarso controllo dei fattori di rischio cardiovascolare anche in prevenzione secondaria, come si evince dai dati di numerosi studi osservazionali tra i quali ricordiamo i dati dello studio EUROASPIRE III<sup>26</sup>. Questo è uno studio multicentrico condotto in 22 paesi europei nel biennio 2006-2007 con coinvolgimento di quasi 9000 pazienti a distanza di almeno 6 mesi da un evento coronarico. I dati ottenuti sono stati sconcertanti, mostrando ad esempio come il 17% dei pazienti continuasse a fumare, il 56% avesse elevati valori pressori e il 51% mantenesse livelli di colesterolo oltre il *target*. Alla luce dello scarso controllo dei fattori di rischio nel mondo reale si evince come esista un ampio margine per l'applicazione delle norme di prevenzione cardiovascolare e conseguentemente per ottenere la riduzione di eventi clinici.

## Conclusioni

Tra gli indici infiammatori misurabili, la PCR appare attualmente l'elemento più vicino al contesto clinico, dosabile con metodologia disponibile e standardizzata, e fortemente legata in maniera incrementale agli eventi cardiovascolari. Sulla base dei risultati dello studio JUPITER in prevenzione primaria, oltre che da precedenti studi in prevenzione secondaria, il valore clinico del doppio *target* terapeutico infiammatorio e lipidico sembra rivestire un ruolo crescente, suggerendo l'utilità di una valutazione degli indici infiammatori sia per la stima del rischio cardiovascolare che per eventuali aggiustamenti terapeutici.

## Riassunto

Allo scopo di migliorare la capacità di stima del rischio cardiovascolare si osserva la continua ricerca di nuovi marcatori di rischio, tra i quali il più promettente sembra essere il dosaggio della proteina C-reattiva (PCR). Sistemi di valutazione del rischio cardiovascolare, quali il *Reynolds score*, che integrino il dosaggio della PCR in aggiunta ai classici fattori di rischio cardiovascolare hanno dimostrato di migliorare la capacità di individuare soggetti a maggior rischio, da sottoporre ad interventi più efficaci di prevenzione cardiovascolare. L'ipotesi di utilizzo della PCR come guida in prevenzione primaria è stata testata per la prima volta nello studio

JUPITER, ampio trial randomizzato di confronto tra rosuvastatina 20 mg e placebo, consentendo l'ingresso al trial esclusivamente sulla base dell'esistenza di uno stato infiammatorio (PCR  $> 2$  mg/l), prescindendo dalla presenza dei classici fattori di rischio cardiovascolare (LDL  $< 130$  mg/dl). L'utilizzo di rosuvastatina 20 mg rispetto al placebo ha determinato una riduzione significativa dell'endpoint primario composito (mortalità cardiovascolare, infarto miocardico, ictus ischemico, ospedalizzazione per angina instabile e rivascolarizzazione miocardica), confermando anche in prevenzione primaria l'esistenza di una relazione continua tra riduzione dei valori di colesterolo e beneficio clinico. L'elevata prevalenza di sindrome metabolica nella popolazione del trial conferma l'esistenza di un legame tra questa condizione e la presenza di uno stato infiammatorio e l'elevata incidenza di eventi verificatisi nel gruppo placebo suggerisce un ruolo importante rivestito dalla PCR nell'individuare soggetti a maggior rischio cardiovascolare. La maggiore riduzione di eventi cardiovascolari si è verificata nel sottogruppo di pazienti che raggiungevano contemporaneamente il "doppio *target*", lipidico ed infiammatorio, analogamente a quanto riportato dallo studio PROVE IT-TIMI 22 in un contesto di prevenzione secondaria. La presenza di uno stato infiammatorio può consentire di individuare pazienti con una maggiore vulnerabilità nei quali la terapia con statine sia in grado di determinare un beneficio maggiore, riducendo oltre che il colesterolo LDL anche lo stato infiammatorio e conseguentemente gli eventi clinici cardiovascolari.

*Parole chiave:* Aterosclerosi; Proteina C-reattiva; Rischio cardiovascolare; Statine.

## Bibliografia

1. Khot UN, Khot MB, Bajzer CE, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003; 290: 898-904.
2. Executive summary on 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: 2486-97.
3. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease. Molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006; 113: 2335-62.
4. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice: a statement for Healthcare Professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
5. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
6. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
7. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, for the Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363: 757-67.
8. 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: 611-9.
9. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-Reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction. The Reynolds risk score for men. *Circulation* 2008; 118: 2243-51.
10. Folsom AR, Chambless LE, Ballantyne CM, et al. An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive pro-

- tein and other novel risk markers: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1368-73.
11. Voss R, Cullen P, Schulte H, Assman G. Prediction of risk of coronary events in middle-aged men in the Prospective Cardiovascular Munster Study (PROCAM) using neural networks. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 1253-62.
  12. Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006; 355: 2631-9.
  13. Ridker PM, for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity c-reactive protein. Rationale and design of the JUPITER Trial. *Circulation* 2003; 108: 2292-7.
  14. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.
  15. Ford ES. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2003; 168: 351-8.
  16. Grundy SM, Cleeman, Jr, Merz CN, et al, for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 720-32.
  17. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al, for the CTT Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.
  18. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 438-45.
  19. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. 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: 1175-82.
  20. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D et al. C-Reactive Protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352: 20-8.
  21. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes. Phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292: 1307-16.
  22. Wiviott SD, De Lemos JA, Cannon CP, et al. A tale of two trials: a comparison of post-acute coronary syndrome lipid-lowering trials A to Z and PROVE IT-TIMI 22. *Circulation* 2006; 113: 1406-14.
  23. 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: 2003-9.
  24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Center for Health Statistics (NCHS). National Health and Nutrition Examination Survey Data. Hyattsville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, [2001-2002]. <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm> [Accessed November 12, 2010].
  25. Michos ED, Blumenthal RS. Prevalence of low low-density lipoprotein cholesterol with elevated high sensitivity C-reactive protein in the U.S. Implications of the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) Study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 931-5.
  26. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from twenty-two European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16: 121-37.