

# Rassegne

## Valutazione della proteina C reattiva ad elevata sensibilità in prevenzione primaria

Egle Corrado, Salvatore Novo

Dipartimento di Medicina Interna, Malattie Cardiovascolari e Nefrourologiche, U.O.C. di Cardiologia, Cattedra di Malattie Cardiovascolari, A.O.U.P. "Paolo Giaccone", Palermo

**Key words:**  
Atherosclerosis;  
Inflammation;  
Primary prevention.

In an attempt to improve global cardiovascular risk prediction, considerable interest has focused on C-reactive protein (CRP), that has been shown in multiple prospective epidemiological studies to predict incident myocardial infarction, stroke, peripheral arterial disease, and sudden cardiac death. CRP is a hepatically-derived pentraxin that plays a key role in the innate immune response. Standard CRP tests determine levels which are increased up to 1000-fold in response to infection or tissue destruction, but cannot adequately assess the normal range. High-sensitive CRP detects levels of CRP within the normal range as well as higher levels proven to predict future cardiovascular events. The relationship between a patient's baseline plasma level of CRP and future vascular risk has been consistent in several studies, and in most cases has proven independent of major "traditional" risk factors such as age, smoking, cholesterol levels, blood pressure and diabetes. Several pharmacological agents proven to reduce vascular risk influence CRP levels. Other lipid-lowering agents reported to reduce CRP include niacin, fibrates, and gemfibrozil.

Aspirin also has an intriguing interaction with CRP in that the magnitude of relative risk reduction attributable to aspirin in primary prevention appears to be greatest among those with elevated CRP and declines proportionately in direct relation to CRP levels. Observational data, moreover, suggest possible differential benefits for clopidogrel and abciximab on the basis of CRP levels before percutaneous coronary interventions. As documented above for primary prevention, CRP is an independent predictor of future cardiovascular events that adds prognostic information to lipid screening, to the metabolic syndrome, and to the Framingham risk score. An approach in primary prevention is to measure CRP only among those at intermediate risk as defined by the Framingham risk score. In secondary prevention, the potential utility of CRP is less certain, as aggressive therapies should already be instituted and low-density lipoprotein evaluation provides an excellent method to assess statin efficacy.

(G Ital Cardiol 2007; 8 (6): 327-334)

© 2007 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 7 marzo 2007;  
nuova stesura il 18 aprile  
2007; accettato il 19  
aprile 2007.

Per la corrispondenza:

Prof. Salvatore Novo

Dipartimento di  
Medicina Interna,  
Malattie Cardiovascolari  
e Nefrourologiche  
U.O.C. di Cardiologia  
Cattedra di Malattie  
Cardiovascolari  
A.O.U.P. "Paolo Giaccone"  
Viale delle Alpi, 86  
90144 Palermo  
E-mail: novosav@unipa.it

### Introduzione

L'aterosclerosi è un processo patologico con aspetti degenerativi e infiammatori cronici, responsabile di manifestazioni cliniche, come le sindromi coronariche acute e l'ictus cerebrale ischemico, che si sviluppano generalmente quando ad una placca aterosclerotica con superficie erosa si sovrappone una formazione trombotica<sup>1,2</sup>. Come dimostrato da numerosi studi clinici, la presenza di elevati indici sistemici di infiammazione è da considerare un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di malattia cardio- e cerebrovascolare.

La proteina C reattiva (PCR) è il capostipite della famiglia delle proteine di fase acuta, è costituita da 5 catene polipeptidiche ciascuna formata da 206 aminoacidi, per un peso totale di 105 kD.

È stata scoperta nel 1930, grazie alla sua capacità di legare e precipitare il polisacca-

ride C del pneumococco, da cui il suo nome. Tale fenomeno è dovuto alla reazione calcio-dipendente che avviene tra i residui di fosfatidilcolina presenti nel polisaccaride C della parete batterica e la PCR<sup>3</sup>. La PCR può legare altre molecole che contengono tali residui, come i fosfolipidi, le lipoproteine plasmatiche o le membrane cellulari danneggiate; dopo uno stimolo infiammatorio la concentrazione della PCR nel sangue aumenta dopo 6-12 h e raggiunge i livelli massimi entro 48 h; se lo stimolo è rimosso, il livello ritorna, in genere, ai valori usuali entro 96 h.

Dopo un episodio acuto (ad esempio, infarto del miocardio, trauma chirurgico), la concentrazione della PCR può raggiungere i 300 mg/l. I test di misurazione standard della PCR permettono di misurare livelli aumentati fino a 1000 volte in risposta ad infezioni o danni tissutali, ma non possono valutare adeguatamente i valori che

permettono di distinguere pazienti a rischio di eventi cardiovascolari. I metodi di misura della PCR ad alta sensibilità (PCRhs), invece, permettono di rilevare livelli di PCR che sono quelli in grado di predire in una determinata popolazione pazienti a rischio di eventi cardiovascolari futuri<sup>4</sup>.

Recenti studi hanno suggerito che la PCRhs è implicata nel processo aterosclerotico, infatti induce l'espressione di alcune molecole di adesione quali la molecola di adesione alla cellula vascolare, la molecola di adesione intracellulare e l'E-selectina, stimola una *down-regulation* della sintesi dell'ossido nitrico e infine sembra incrementare la produzione dell'endotelina-1.

La capacità prognostica della PCRhs, inoltre, è stata dimostrata da numerosi studi epidemiologici evidenziando il suo ruolo come fattore di rischio cardiovascolare indipendente dai tradizionali fattori di rischio e suggerendo l'utilizzo di questo marker infiammatorio nella valutazione del rischio cardiovascolare.

L'utilizzo dell'aspirina e delle statine ha dimostrato degli effetti importanti sul processo infiammatorio. Negli ultimi anni sono stati pubblicati numerosi studi che hanno evidenziato il loro ruolo nel ridurre i livelli di PCRhs, anche in maniera indipendente dai livelli di colesterolo.

L'infiammazione contribuisce quindi in modo importante nel processo di aterosclerosi e la PCRhs rappresenta un chiaro esempio di come un marcatore biologico può guidare la terapia medica e rappresenta tuttora un campo di ricerca.

Le applicazioni cliniche potenziali potrebbero essere in prevenzione primaria poiché la PCR è un fattore predittivo indipendente per le malattie cardiovascolari, la sua valutazione potrebbe aggiungere informazioni prognostiche allo screening sull'assetto lipidico, alla condizione di sindrome metabolica, mentre in prevenzione secondaria l'utilità potenziale della PCR è meno certa, quando dovrebbero essere già istituite terapie mediche aggressive.

### **Esistono evidenze cliniche che dimostrano che i marker dell'infiammazione sono predittivi di eventi coronarici?**

I risultati del Physicians' Health Study<sup>5</sup>, studio epidemiologico effettuato su 22 071 uomini apparentemente sani, hanno evidenziato come il rischio di infarto miocardico aumentava parallelamente all'aumentare dei livelli di PCR; i pazienti che si distribuivano nel quartile più alto avevano, infatti, un rischio aumentato di 3 volte rispetto ai pazienti che appartenevano al quartile più basso. Allo stesso modo anche il rischio di ictus ischemico aumentava parallelamente ai livelli di PCR, inoltre i livelli ematici di PCR non erano associati ad un rischio aumentato di trombosi venosa, un evento vascolare non correlato all'aterosclerosi.

Pochi studi hanno analizzato l'associazione tra livelli plasmatici di PCR e la presenza di aterosclerosi carotidea; Hashimoto et al.<sup>6</sup> hanno dimostrato una correlazione positiva tra gli incrementi dei livelli plasmatici di PCRhs e fibrinogeno e la presenza di aterosclerosi carotidea nei pazienti con diabete mellito mentre, nei soggetti non diabetici, tale correlazione non si mostrava significativa. Pertanto, lo stato infiammatorio potrebbe essere un fattore di rischio per l'aterosclerosi carotidea, soprattutto nei pazienti con diabete mellito.

In un nostro studio<sup>7</sup> abbiamo valutato il ruolo predittivo per eventi cerebro- e cardiovascolari, dei fattori di rischio tradizionali e di elevati livelli di fibrinogeno e PCR in una popolazione di pazienti con diabete mellito di tipo II. Sono stati selezionati 156 pazienti diabetici e 156 soggetti non diabetici, asintomatici per malattia aterosclerotica coronarica o periferica, appaiati per sesso ed età; tutti i pazienti sono stati sottoposti ad indagine anamnestica, ad esame fisico, ad un eco color Doppler dei tronchi sovraortici e ad un prelievo di sangue venoso per la valutazione dell'assetto lipidico, della glicemia a digiuno, dei livelli plasmatici PCR e fibrinogeno. Tutti i pazienti hanno effettuato un follow-up di  $5 \pm 1.2$  anni, con analisi degli eventi cardiovascolari e cerebrovascolari avversi. In dettaglio gli eventi considerati erano i seguenti: episodi di angina ricorrente, infarto miocardico acuto, intervento di bypass aortocoronarico, intervento di angioplastica percutanea coronarica, ictus, episodi di ischemia cerebrale transitoria, decesso. Nella nostra popolazione abbiamo riscontrato una maggiore incidenza di ispessimento medio-intimale (IMT) e placca carotidea nei pazienti diabetici rispetto ai controlli (34 vs 29%,  $p < 0.05$ ; 59 vs 36%,  $p < 0.001$ , rispettivamente) e all'analisi univariata tra le variabili associate nei pazienti diabetici con la presenza di aterosclerosi carotidea abbiamo rilevato una significativa associazione con l'età ( $r = 0.268$ ,  $p < 0.001$ ), l'ipertensione ( $r = 0.164$ ,  $p < 0.05$ ), l'indice di massa corporea ( $r = 0.170$ ,  $p < 0.05$ ) e i livelli plasmatici di PCRhs ( $r = 0.211$ ,  $p < 0.01$ ) e fibrinogeno ( $r = 0.280$ ,  $p < 0.001$ ).

Come atteso, l'incidenza di eventi fatali (6 vs 1.5%,  $p < 0.05$ ) e non (26 vs 6%,  $p < 0.0001$ ) era maggiore nei pazienti diabetici rispetto ai controlli. Infine, l'analisi multivariata (regressione multipla) che includeva tutte le variabili cliniche e biochimiche esaminate all'inizio dello studio, ha indicato come predittori degli eventi avversi fatali registrati nel follow-up nei pazienti con diabete mellito il fibrinogeno ( $p < 0.0001$ ), la presenza di aterosclerosi carotidea ( $p < 0.005$ ), l'obesità (indice di massa corporea  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ,  $p < 0.05$ ) e la presenza di elevati livelli plasmatici di PCRhs ( $p < 0.05$ ), mentre il fibrinogeno ( $p < 0.001$ ) e l'età ( $p < 0.05$ ) erano indipendentemente associati agli eventi fatali. Nei controlli, invece, le variabili indipendentemente associate agli eventi non fatali erano l'età ( $p < 0.01$ ), la presenza di IMT e/o di placca carotidea asintomatica (ACP)

( $p < 0.05$ ) e l'ipertensione ( $p < 0.05$ ), mentre il fibrinogeno era indipendentemente associato agli eventi fatali ( $p < 0.05$ ).

I nostri dati dimostrano che nei pazienti diabetici la presenza di elevati livelli di PCRhs e fibrinogeno sono significativamente associati alla presenza di aterosclerosi carotidea e che nel follow-up la presenza di questi marker di infiammazione era predittiva di eventi fatali e non fatali. L'aumentata prevalenza di eventi cardio- e cerebrovascolari nei pazienti diabetici con elevati indici di flogosi è risultata, quindi, espressione di un'aterosclerosi più marcata e diffusa, suggerendo l'importanza della valutazione di questi parametri per un'attenta valutazione del rischio cardiovascolare globale del paziente diabetico.

In un altro nostro studio<sup>8</sup> recentemente pubblicato abbiamo valutato l'influenza dei fattori di rischio tradizionali, la presenza di elevati livelli di due marker infiammatori (il fibrinogeno e la PCR) e la sieropositività ad alcuni agenti infettivi sull'incidenza di eventi cerebro- e cardiovascolari in una popolazione di pazienti asintomatici ad alto rischio con un follow-up di 5 anni.

Sono stati studiati 668 soggetti (326 uomini e 342 donne), di età media di  $64 \pm 12$  anni, suddivisi in base al referto ecografico in tre gruppi: 1) normali, con IMT  $< 0.9$  mm; 2) con IMT per valori  $> 0.9$  mm, ma  $< 1.5$  mm e 3) soggetti con ACP per valori di IMT  $> 1.5$  mm. Tutti i pazienti, dopo un esame fisico con misurazione della pressione arteriosa, hanno eseguito un esame eco color Doppler delle carotidi e un prelievo di sangue venoso per la valutazione di glicemia, colesterolo totale, colesterolo con espressione di proteine ad alta densità (HDL) e a bassa densità (LDL), trigliceridi, fibrinogeno, PCR e anticorpi anti-cytomegalovirus, anti-*Chlamydia pneumoniae* e anti-*Helicobacter pylori*.

Un incremento dei valori di IMT carotideo sono risultati positivamente e significativamente associati ad un'età più avanzata ( $p < 0.0001$ ), il sesso maschile ( $p < 0.005$ ), l'ipertensione ( $p < 0.0001$ ), il diabete ( $p < 0.001$ ), la presenza di elevati livelli di fibrinogeno ( $p < 0.0001$ ) e PCR ( $p < 0.0001$ ), e la sieropositività per il ceppo citotossico dell'*H. pylori* ( $p < 0.01$ ), della *C. pneumoniae* ( $p < 0.05$ ), e la positività a più agenti infettivi ( $p < 0.005$ ). All'analisi di regressione logistiche le variabili predittive degli eventi clinici registrati durante il follow-up erano la presenza di elevati livelli di fibrinogeno (per valori  $> 350$  mg%,  $p < 0.01$ ) e di PCR (per valori  $> 3$  mg/l,  $p < 0.05$ ), la sieropositività per il ceppo citotossico dell'*H. pylori* ( $p < 0.005$ ) e la *C. pneumoniae* ( $p < 0.05$ ), la presenza al momento dell'arruolamento di aterosclerosi carotidea (IMT e ACP) e la sieropositività a più agenti infettivi ( $p < 0.0001$ ).

Ridker et al.<sup>9</sup> hanno dimostrato come la PCRhs abbia un valore predittivo aggiuntivo rispetto al rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL. Infatti, i pazienti con elevati livelli di PCR, ma con livelli di colesterolo totale nella media mostravano un rischio relativo di eventi vascolari elevato. Tuttavia questi pazienti attual-

mente vengono in gran parte non valutati dai protocolli di screening.

Nel Women's Health Study<sup>10</sup>, uno studio prospettico condotto su 38 000 donne americane in postmenopausa, asintomatiche per malattie cardiovascolari, il rischio relativo di eventi vascolari considerati nel complesso che dell'endpoint combinato infarto miocardico e ictus ischemico aumentava parallelamente ai livelli di PCR.

Lo studio che invece ha suscitato le maggiori perplessità nei confronti della PCR è stato quello di Reykjavik<sup>11</sup> in cui sono stati seguiti per 17 anni 65 000 individui senza storia di malattie cardiovascolari. Fu riscontrata un'associazione tra rischio di una malattia cardiovascolare futura e livelli di PCR, ma dopo l'aggiustamento per i fattori di rischio l'hazard ratio era di 1.45. Questo dato ha suggerito che la PCR non è in grado di offrire nessun beneficio ulteriore nella valutazione del rischio dopo che sono stati tenuti in considerazione i fattori di rischio tradizionali.

Lo studio presenta però alcune limitazioni, infatti la lunghezza del follow-up (17 anni anziché i soliti 10) potrebbe avere contribuito all'attenuazione dell'hazard ratio, inoltre la popolazione in studio (islandesi degli anni '60), probabilmente differente dalla popolazione occidentale attuale e con livelli di colesterolo insolitamente alti, ulteriore fattore confondente.

Altri lavori che contengono dati a sostegno dell'impiego della PCR nei modelli di valutazione del rischio hanno utilizzato i dati provenienti da due grandi studi prospettici il Women's Health Study<sup>9</sup> e il MONICA<sup>12</sup> e hanno stratificato le categorie di rischio di Framingham per i livelli di PCR ottenendo un'ulteriore variazione in termini di rischio<sup>13</sup>.

La conclusione cui giungono gli autori dell'articolo è che se la PCR fosse inclusa nell'algoritmo di Framingham si potrebbe classificare più accuratamente quel 20-40% della popolazione collocata nella fascia a rischio intermedio.

Se da un lato pressione, fumo e colesterolo sono importanti fattori di rischio riconosciuti, non è stato ancora dimostrato che la PCR sia un fattore causale e non è stato ancora rigorosamente valutato il suo valore aggiuntivo sugli attuali punteggi del rischio.

### **Esistono evidenze cliniche che dimostrano che i livelli di infiammazione possono essere modificati da terapie preventive?**

Lo studio PRINCE<sup>14</sup> includeva un braccio di prevenzione primaria in cui 1702 uomini e donne asintomatiche per malattie cardiovascolari sono stati randomizzati a ricevere pravastatina 40 mg/die o placebo e un braccio di prevenzione secondaria in cui 1182 uomini e donne con pregresso infarto miocardico, ictus ischemico o sottoposti ad intervento di rivascolarizzazione sono stati trattati con pravastatina 40 mg/die.

Nei pazienti in trattamento attivo si è evidenziata una significativa riduzione dei livelli di PCR rispetto ai livelli basali del 14.7% (0.02 mg/dl) in prevenzione primaria e del 14.3% (0.02 mg/dl) in prevenzione secondaria a 12 settimane, e del 14.2 e 13.1% rispettivamente a 24 settimane. L'analisi di correlazione statistica ha dimostrato nei pazienti in trattamento con pravastatina una debole correlazione tra il decremento dei livelli di PCR e dei livelli di colesterolo LDL.

La valutazione dell'efficacia della lovastatina nel ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari in prevenzione primaria è stata analizzata nell'Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study<sup>15</sup>, uno studio di prevenzione primaria, in doppio cieco, in cui è stata analizzata anche l'efficacia della lovastatina nel ridurre i livelli di PCR.

In questo studio i pazienti sono stati stratificati in quattro gruppi in relazione ai loro livelli di colesterolo LDL e PCR. I risultati di questo trial hanno evidenziato nei pazienti con livelli di LDL >149 mg/dl ed elevati livelli di PCR un chiaro beneficio del trattamento con lovastatina mentre nei soggetti con bassi livelli di colesterolo LDL e di PCR un'incidenza molto bassa di eventi avversi e una bassa efficacia del trattamento con lovastatina.

Questi dati suggeriscono che la valutazione dei livelli plasmatici di colesterolo LDL associata a quella dei livelli di PCR può fornire informazioni importanti sull'efficacia del trattamento con statine in prevenzione primaria.

L'aspirina agisce come inibitore della ciclossigenasi piastrinica e quindi della sintesi del trombossano A<sub>2</sub>, induttore dell'aggregazione mediante la via amplificativa prostaglandinica. Si fissa stabilmente alla ciclossigenasi mediante il suo acetile: le piastrine, non avendo sintesi proteica, non possono produrre nuova ciclossigenasi e conseguentemente mantengono fino alla loro scomparsa la preclusione all'aggregazione, l'ostacolo si estende su tutti i meccanismi prostaglandinici dipendenti dalla ciclossigenasi e quindi anche sulla produzione di prostaciclina, potente antiaggregante, da parte delle cellule dell'endotelio vascolare.

Il Physicians' Health Study<sup>5</sup>, studio randomizzato, in doppio cieco, ha valutato l'efficacia dell'aspirina in prevenzione primaria, al dosaggio di 325 mg in un'ampia popolazione di maschi esenti da patologia cardiovascolare. La riduzione di eventi acuti è stata del 44% nel gruppo trattato con acido acetilsalicilico rispetto al gruppo che assumeva placebo, inoltre l'effetto benefico dell'aspirina si manifestava soprattutto nei soggetti con elevati livelli di PCR dimostrando che l'aspirina oltre ad avere un effetto inibitorio sull'aggregazione piastrinica ha anche un effetto antinfiammatorio sistemico. I dati raccolti sembrano indicare, quindi, che i pazienti con elevati livelli plasmatici di PCR sembrano beneficiare della terapia con statine e/o aspirina.

Una rassegna recentemente pubblicata<sup>16</sup> ha inoltre evidenziato l'effetto antinfiammatorio di altri farmaci

quali gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ramipril, captopril e fosinopril mentre l'enalapril non ha dimostrato effetti sul decremento dei valori plasmatici di PCR) e gli antagonisti dell'angiotensina II (valsartan, irbesartan, olmesartan, telmisartan). Anche alcuni ipoglicemizzanti orali quali il rosiglitazone e il pioglitazone hanno evidenziato un effetto antinfiammatorio mentre gli effetti dell'insulina sul decremento dei valori di PCR si sono dimostrati contrastanti. Infine, è stato evidenziato anche un effetto variabile sulla riduzione dei livelli plasmatici di PCR dei calcioantagonisti, della vitamina E, mentre la vitamina C, gli estrogeni e i diuretici non sembrano avere nessuna influenza sui livelli di PCR.

### Qual è il ruolo della proteina C reattiva in relazione alla sindrome metabolica?

In accordo alle linee guida dell'ATP III<sup>17</sup>, la sindrome metabolica (SM) è diagnosticata quando, tre o più anomalie metaboliche (ridotta tolleranza al metabolismo del glucosio, ipertensione, ipertrigliceridemia, basso colesterolo HDL e obesità centrale) sono presenti nello stesso individuo.

L'aterosclerosi è una malattia caratterizzata dal deposito di lipidi e dalla contemporanea presenza di un processo infiammatorio che avvia e precipita le ultime fasi aterotrombotiche.

Macrofagi e linfociti T sono presenti nella placca e nella parete vasale; da queste cellule derivano da una parte enzimi che rendono instabile l'impalcatura collagenica della placca e dall'altra le citochine ad azione proinfiammatoria che, a loro volta, incrementano l'espressione di alcune proteine di fase acuta, quali la PCR, il fibrinogeno e le molecole di adesione leucocitaria.

Studi epidemiologici prospettici hanno mostrato come elevati livelli serici di tali marker infiammatori ben si correlino con un incremento del rischio coronarico<sup>18-21</sup>. Pochi studi, però, hanno analizzato la relazione tra la SM, le sue singole componenti e la concentrazione plasmatica di questi marker dell'infiammazione; scopo di un nostro studio<sup>21</sup> è stato, quindi, valutare la prevalenza e l'incidenza dell'aterosclerosi polidistrettuale, coronarica o periferica, associata alla presenza della SM, definita secondo i criteri indicati dal NCEP-ATP III, in una popolazione ambulatoriale non selezionata e analizzare l'associazione tra due marker dell'infiammazione, la PCR, il fibrinogeno e la presenza di aterosclerosi. Sono stati studiati 568 soggetti (307 maschi e 261 femmine), di età compresa tra 43 e 87 anni. Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad indagine anamnestica e ad un attento esame fisico, al fine di valutare la presenza dei fattori di rischio cardiovascolari e al dosaggio delle seguenti variabili di laboratorio: glicemia, colesterolo totale, colesterolo HDL e LDL, trigliceridi, PCRhs e fibrinogeno. La presenza di ate-

rosclerosi coronarica e periferica è stata valutata al momento dell'arruolamento. In accordo con la recente definizione dell'Adult Treatment Panel III abbiamo valutato la prevalenza di SM nella nostra popolazione e abbiamo riscontrato che essa era del 28% (n = 163), con una differenza statisticamente significativa nei due sessi (donne 56% vs uomini 45%, p <0.05) e la combinazione maggiormente presente era costituita da obesità addominale, ipertensione e dislipidemia. La coesistenza di tutte le alterazioni era presente in 5 pazienti. L'analisi dei parametri di laboratorio mostrava nei pazienti con SM, rispetto ai pazienti con fattore di rischio 0-2, valori plasmatici di glicemia a digiuno più elevati (p <0.05) così come maggiore è risultato il valore dei trigliceridi (p <0.0005); per quanto riguarda i fattori emergenti considerati nel nostro studio livelli plasmatici più elevati di PCR (p <0.005) e fibrinogeno (p = 0.07). Abbiamo poi analizzato la prevalenza dell'aterosclerosi asintomatica o sintomatica coronarica o periferica nella nostra popolazione dimostrando un'espressiva prevalenza delle lesioni carotidee asintomatiche (IMT e ACP) nei pazienti affetti dalla SM paragonati ai soggetti con fattore di rischio 0-2 (74 vs 62%, p <0.002), lo stesso trend è stato dimostrato per gli eventi cardiovascolari (angina pectoris stabile e instabile 10 vs 5%, p <0.05, e pregresso infarto miocardico (12 vs 5.6%, p < 0.05) e cerebrovascolari (ischemia cerebrale transitoria 7 vs 3%, p <0.01, ictus 3 vs 1.5%).

Un risultato interessante del nostro studio è stato il riscontro di un significativo aumento dell'incidenza dell'aterosclerosi carotidea, coronarica e cerebrale all'aumentare della presenza delle componenti della SM. Oltre a valutare l'incidenza degli eventi cardio- e cerebrovascolari in pazienti con o senza la SM, nel nostro studio ci si è occupati di definire meglio la relazione esistente tra l'elevazione dei marker infiammatori e la presenza di più componenti della SM. I dati di questa analisi hanno evidenziato livelli significativamente più elevati di fibrinogeno e PCR nei pazienti af-

fetti da SM rispetto ai pazienti con fattore di rischio 0-2, e un loro parallelo aumento al numero delle componenti presenti, suggerendo che le singole componenti della SM erano responsabili, da sole o in associazione tra loro, della presenza di uno stato infiammatorio cronico (Figura 1).

A conferma di ciò, l'analisi di regressione multipla, in cui è stata analizzata l'associazione tra i singoli fattori di rischio descritti all'interno della SM e la presenza di elevati livelli di PCR e fibrinogeno, ha evidenziato come, sia negli uomini sia nelle donne, le singole componenti della SM siano significativamente associate alla presenza di elevati livelli di PCR, mentre per il fibrinogeno tale associazione non si è rivelata significativa per tutte le componenti. In conclusione, i risultati del nostro studio dimostrano come i pazienti con SM presentino una maggiore incidenza di aterosclerosi carotidea, coronarica e cerebrale rispetto ai pazienti con fattori di rischio 0-2, e come questa maggiore incidenza risultasse correlata con uno stato infiammatorio cronico.

Probabilmente il meccanismo più attuabile e più efficace nella riduzione della PCR è la riduzione del peso corporeo. Il NHANES III<sup>22</sup> ha evidenziato che all'incremento di peso corporeo corrisponde un incremento parallelo dei livelli di PCR; questi dati non ci sorprendono, infatti, gli adipociti sono la maggiore fonte di interleuchina-6, principale stimolo di produzione epatica di PCR.

La SM, oltre al tradizionale quadro dismetabolico, è caratterizzata quindi da un processo infiammatorio cronico, che può essere clinicamente individuato dall'incremento della PCR, che attualmente non risulta inserito nei criteri diagnostici, ma potrebbe avere un ruolo prognostico<sup>23,24</sup>. Numerosi studi hanno evidenziato come i livelli ematici di PCR siano predittivi di eventi futuri nei pazienti con SM.

Ridker et al.<sup>10</sup> hanno riscontrato in 14 719 donne americane apparentemente sane che partecipavano al Women's Health Study la relazione esistente tra PCR,

	Controlli (n = 405)	Pazienti con Sindrome Metabolica (n = 163)	P <
PCRhs	0,42 ± 0,20	0,60 ± 0,23	0,01

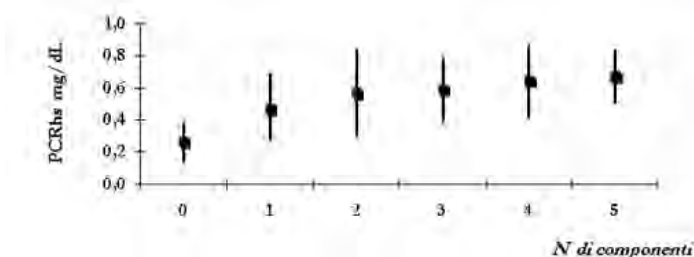


Figura 1. Livelli di proteina C reattiva ad alta sensibilità (PCRhs) in pazienti con o senza sindrome metabolica e in relazione al numero di componenti presenti. Da Novo et al.<sup>21</sup>, modificata.

SM e l'incidenza di eventi cardiovascolari in un follow-up di 8 anni. I criteri utilizzati per identificare la SM erano quelli indicati dall'NCEP-ATP III<sup>17</sup>.

In questo studio è stato dimostrato un lineare incremento dei valori di PCR all'aumentare delle componenti della SM. Inoltre, stratificando i pazienti in base alla presenza di livelli di PCR <3 o >3 mg/l e alla presenza o assenza di SM, è stata dimostrata una prognosi peggiore nei pazienti con AM e con livelli di PCR >3 mg/l.

## Conclusioni

L'infiammazione gioca un ruolo importante nella patogenesi dell'aterosclerosi e la valutazione di un marker di infiammazione, la PCRhs, permette di individuare pazienti a rischio di eventi vascolari che normalmente sfuggono alle attuali linee guida.

Numerosi studi dimostrano che la PCRhs è un fattore di rischio indipendente per infarto miocardico e ictus ischemico in uomini e donne apparentemente sani e che fornisce informazioni supplementari alla valutazione del rischio cardiovascolare indipendentemente dai livelli plasmatici di colesterolo. Come documentato da studi di prevenzione primaria, la PCRhs è un predittore indipendente di futuri eventi cardiovascolari e fornisce informazioni aggiuntive alla valutazione dell'assetto lipidico, alla condizione di SM e al Framingham risk score.

La PCR, inoltre, non è solamente un marker prognostico a breve termine, ma è anche un indicatore di prognosi per periodi di tempo relativamente lunghi. Sulla base di misure statistiche sulla performance del test (sensibilità, specificità), la PCR è stata esclusa da molti modelli predittivi, sebbene possa trovare utilità in specifici sottogruppi della popolazione.

Nel 2003 sono state pubblicate le linee guida, emanate congiuntamente dall'American Heart Association e dal Center for Disease Control and Prevention<sup>4</sup> statunitense sull'utilizzo della misura della PCR quale marcatore di flogosi come strumento aggiuntivo per la determinazione del rischio cardiovascolare.

Sulla base dei risultati ottenuti dai diversi studi, sono state formulate le seguenti raccomandazioni che possono essere così schematizzate:

- la PCR non dovrebbe essere misurata nella popola-

zione generale per valutare il rischio cardiovascolare (classe III, livello C);

- nei soggetti in prevenzione primaria a rischio intermedio (tra 10 e 20% in 10 anni) la misura della PCR potrebbe indirizzare il clinico verso o un approfondimento delle indagini o verso il trattamento (classe II, livello B). I soggetti a rischio elevato rimangono tali indipendentemente dal valore della PCR. Ne consegue che la decisione se misurare o meno la PCR deve essere presa solo dopo che la valutazione del rischio è stata eseguita utilizzando i fattori di rischio maggiori;

- nei soggetti con concentrazioni di PCR >10 mg/l, le indagini devono proseguire per accertare cause flogistiche non cardiovascolari (classe IIa, livello B);

- nei soggetti in prevenzione secondaria, la misura della PCR può essere un marcatore indipendente di rischio per eventi secondari (infarto miocardico, morte, restenosi dopo angioplastica) (classe IIa, livello B);

- il trattamento del paziente in prevenzione secondaria non deve dipendere dalla concentrazione di PCR (classe III, livello A); è sconsigliato ripetere la misura della PCR allo scopo di verificare l'effetto della terapia (classe III, livello C);

- la PCR dovrebbe essere misurata 2 volte a 2 settimane di distanza e utilizzato il valore medio (classe II, livello B);

- il laboratorio clinico dovrebbe essere in grado di misurare la proteina nel range 0.3-10 mg/l e dovrebbe usare un metodo internazionalmente standardizzato;

- i valori decisionali sono i seguenti: basso rischio <1 mg/l; intermedio 1-3 mg/l; elevato >3 mg/l (classe IIa, livello B) (Figura 2).

Infine, anche se la PCR potrebbe non modificare la tradizionale valutazione del rischio, può essere patologicamente e fisiologicamente correlata alle patologie coronariche e può servire da target della terapia. Alcuni trial sulle statine hanno correlato i livelli di PCR al rischio coronarico, portando all'ipotesi che la decisione di iniziare il trattamento, presa sulla base dell'innalzamento della PCR, possa migliorare gli esiti nei pazienti.

Sebbene le statine siano state progettate per ridurre il colesterolo inibendo l'HMG-CoA reduttasi, l'enzima coinvolto nella sintesi *de novo* del colesterolo, il loro beneficio può essere mediato da diversi meccanismi, inclusa la riduzione della componente infiammatoria delle malattie cardiovascolari misurata dalla PCR e da altri marker.

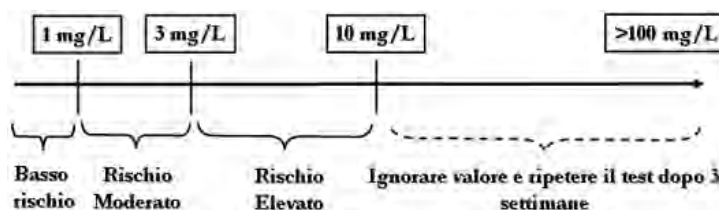


Figura 2. Valori plasmatici di proteina C reattiva indicativi di basso, moderato ed elevato rischio cardiovascolare. Nei soggetti con concentrazioni di proteina C reattiva >10 mg/l le indagini devono proseguire per accertare cause flogistiche non cardiovascolari. Da Ridker et al.<sup>14</sup>, modificata.

Esistono però alcune limitazioni nel suo utilizzo, la PCRhs infatti è un marker non specifico, i cui valori si incrementano durante infezioni, malattie connettivali o traumi. Le applicazioni cliniche potenziali in prevenzione primaria potrebbero quindi essere le seguenti, in associazione allo screening lipidico nella valutazione di pazienti ad alto rischio per coronaropatia e come strumento per migliorare il target della terapia con statine.

In conclusione, al di là delle considerazioni patogenetiche, bisogna prendere atto che la PCR ha indubbiamente un'utilità clinica importante sia nella stratificazione prognostica sia nell'orientamento dei percorsi diagnostico-terapeutici nei quali ci si imbatte quotidianamente come nella gestione del paziente ad elevato rischio cardiovascolare, nell'ottica di una terapia mirata e personalizzata e di una razionalizzazione delle risorse sanitarie.

L'infiammazione rappresenta, quindi, un nuovo target per la prevenzione e il trattamento delle malattie cardiovascolari.

## Riassunto

Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morbilità e mortalità nei paesi industrializzati e l'aterosclerosi è la principale causa delle malattie cardio e cerebrovascolari. È sempre più evidente che non tutti gli eventi cardiovascolari colpiscono individui con fattori di rischio "classici", suggerendo il ruolo di nuovi fattori di rischio nello sviluppo e progressione dell'aterosclerosi. Recentemente notevole interesse è stato rivolto alla valutazione della proteina C reattiva ad elevata sensibilità (PCRhs). Numerosi studi epidemiologici prospettici hanno, infatti, mostrato come elevati livelli serici di tale marker ben si correlino con un incremento del rischio di eventi cardiovascolari, ictus ischemico, arteriopatia obliterante periferica e morte cardiaca improvvisa.

La PCR è prodotta dal fegato in risposta a stimoli di varia natura e assume un ruolo importante di difesa prendendo parte all'innata risposta immunitaria nell'organismo ospite. I test di misurazione standard della PCR permettono di misurare livelli aumentati fino a 1000 volte in risposta ad infezioni o danni tissutali, ma non possono valutare adeguatamente i valori all'interno del range di normalità. La capacità prognostica della PCRhs, inoltre, è stata dimostrata da numerosi studi epidemiologici evidenziando il suo ruolo come fattore di rischio cardiovascolare indipendente dai tradizionali fattori di rischio (età, fumo di sigaretta, ipertensione arteriosa e diabete). Negli ultimi anni sono stati pubblicati numerosi studi che hanno evidenziato il ruolo delle statine e dell'aspirina e di altri farmaci quali i fibrati, la niacina e il clopidogrel nel ridurre i livelli di PCR. Le applicazioni cliniche potenziali potrebbero essere in prevenzione primaria poiché la PCR è un fattore predittivo indipendente per le malattie cardiovascolari, la sua valutazione potrebbe aggiungere informazioni prognostiche allo screening sull'assetto lipidico, alla condizione di sindrome metabolica e al Framingham risk score, mentre in prevenzione secondaria l'utilità potenziale della PCR è meno certa, quando dovrebbero essere già istituite terapie mediche aggressive.

*Parole chiave:* Aterosclerosi; Infiammazione; Prevenzione primaria.

## Bibliografia

- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-43.
- Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363-9.
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al, for the Centers for Disease Control and Prevention, and the American Heart Association. 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.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer JS, Tracy RP, Hennekens C. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-9.
- Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, et al. C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation* 2001; 104: 63-7.
- Coppola G, Corrado E, Muratori I, et al. Increased levels of C-reactive protein and fibrinogen influence the risk of vascular events in patients with NIDDM. *Int J Cardiol* 2006; 106: 16-20.
- Corrado E, Rizzo M, Tantillo R, et al. Markers of inflammation and infection influence the outcome of patients with baseline asymptomatic carotid lesions: a 5-years follow-up. *Stroke* 2006; 37: 482-6.
- Ridker PM, Glynn JG, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 2007-11.
- Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98: 731-3.
- Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000; 321: 199-204.
- Koenig W, Sund M, Frohlich HG, 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: 237-42.
- Koenig W, Lowel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham score: implications for future risk assessment. Results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation* 2004; 109: 1349-53.
- Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM, for the PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE). A randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001; 286: 64-70.
- Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al, for the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. 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: 1959-65.
- Prasad K. C-reactive protein (CRP)-lowering agents. *Cardiovasc Drug Rev* 2006; 24: 33-50.
- Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treat-

- ment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
18. Mendall MA, Strachan DP, Butland BK, et al. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men. *Eur Heart J* 2000; 21: 1584-90.
  19. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999; 106: 506-12.
  20. Sakkinen P, Abbott RD, Curb JD, Rodriguez BL, Yano K, Tracy RP. C-reactive protein and myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 445-51.
  21. Novo G, Corrado E, Muratori I, et al. Markers of inflammation and prevalence of vascular disease in patients with metabolic syndrome. *Int Angiol* 2005; 24 (Suppl 1-3): 21.
  22. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
  23. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42-7.
  24. Frohlich M, Imhof A, Berg G, et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care* 2000; 23: 1835-9.