

# IMPIEGO DI STATINE NEI NORMOCOLESTEROLEMICI CON INDICI DI INFIAMMAZIONE SISTEMICA. UN ULTERIORE ALLARGAMENTO ALL'IMPIEGO DI QUESTA CLASSE DI FARMACI?

*F. Crea, G. Sgueglia*

Istituto di Cardiologia, Università Cattolica del "Sacro Cuore" di Roma.

## Serendipità

Quando nel corso di un suo viaggio in Italia, Horace Whalpole, assai noto autore del primo romanzo gotico, *Il Castello di Otranto*, scoprì l'antica favola orientale *Peregrinaggio di tre Giovani Figliuoli del Re di Serendippo*<sup>1</sup> egli ne fu talmente ispirato da coniare una nuova parola: serendipità<sup>2</sup>. Edito a Venezia a fine Cinquecento, il racconto *per opra di Christoforo Armeno, dalla persiana nell'italiana lingua trapportato*<sup>1</sup>, narra di come i protagonisti, mandati in viaggio per conoscere la vita e il mondo, continuano a fare scoperte, per caso e grazie alla loro sagacia, di cose non cercate, mentre tentano di affrontare le difficoltà che, come in ogni favola, sorgono sul loro cammino. Serendipità è dunque lo scoprire una cosa impreveduta mentre se ne sta cercando un'altra. Il termine non indica però fortuna: per cogliere l'indizio che porta alla scoperta, occorre essere aperti alla ricerca e attenti a riconoscere il valore di esperienze che non corrispondono alle originarie aspettative. Gli effetti non-ipocolesterolemizzanti delle statine sono un esempio di serendipità.

## Effetto ipocolesterolemizzante delle statine ed indicazioni attuali al loro impiego

Negli anni Cinquanta furono avviati importanti studi osservazionali prospettici, tra i quali di particolare rilievo il Framingham Heart Study e il Seven Countries Study. Questi studi epidemiologici stabilirono in maniera definitiva l'associazione tra rischio cardiovascolare e livelli di colesterolo plasmatico<sup>3,4</sup>.

Parallelamente, l'identificazione delle lipoproteine<sup>5</sup> e del ruolo giocato dalle LDL nella patogenesi dell'aterosclerosi diede slancio allo studio del metabolismo del colesterolo<sup>6</sup>. La scoperta delle statine risale ai primi anni Set-

tanta quando un ricercatore giapponese, Akira Endo, identificò un prodotto del lievito *Penicillium citrinium*, successivamente noto come mevastatina <sup>7</sup>, in grado di inibire competitivamente la 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA reduttasi, l'enzima che catalizza la tappa limitante della biosintesi del colesterolo <sup>8</sup>. In seguito, è stato dimostrato che l'inibizione della sintesi endogena del colesterolo determina l'induzione sugli epatociti del recettore per le LDL con conseguente aumentata rimozione del LDL-colesterolo circolante <sup>9</sup>. Il potente effetto ipocolesterolemizzante delle statine, dovuto a questa duplice modalità d'azione, stimolò la ricerca di analoghi della mevastatina <sup>10</sup>.

La valutazione dell'effetto della riduzione farmacologica del colesterolo sullo sviluppo <sup>11,12</sup> e la progressione <sup>13-16</sup> della malattia coronarica ha dimostrato in maniera definitiva che le statine riducono efficacemente la colesterolemia e con essa la mortalità cardiovascolare e l'incidenza di eventi cardiovascolari gravi <sup>17</sup>. Studi specifici hanno confermato i risultati di sottoanalisi in particolari categorie di pazienti quali gli ipertesi, <sup>18</sup> i diabetici <sup>19</sup> e gli anziani <sup>20</sup>.

Poiché i livelli di colesterolo sono fortemente associati alla malattia aterosclerotica <sup>6</sup>, l'azione ipocolesterolemizzante delle statine è stata considerata il meccanismo predominante, se non l'unico, del loro effetto benefico nelle malattie cardiovascolari. Pertanto, le attuali linee guida americane ed europee considerano il colesterolo elevato come il bersaglio primario della terapia con statine ed enfatizzano il raggiungimento di obiettivi terapeutici in base al profilo di rischio dei pazienti <sup>21,22</sup>. Nei soggetti asintomatici, la somministrazione di statine viene raccomandata in condizioni come il diabete mellito, l'ipercolesterolemia grave e la presenza di fattori multipli di rischio cardiovascolare, che aumentano in misura significativa la probabilità di sviluppare un evento cardiovascolare. Nella prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari, il trattamento farmacologico è indicato di fatto in tutti i pazienti così da raggiungere i bassi livelli di colesterolo raccomandati.

### **Effetti pleiotropici delle statine**

Tuttavia, in alcuni studi il beneficio della terapia con statine è risultato maggiore di quanto attribuibile alla sola riduzione del colesterolo. Nel West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) la valutazione in prevenzione primaria della relazione tra riduzione dei livelli di LDL-colesterolo nei pazienti trattati con pravastatina e rischio cardiovascolare ha dimostrato come quest'ultimo fosse significativamente più basso di quanto stimato con il Framingham Risk Score (35% vs. 24%,  $p=0.029$ ) <sup>23</sup>. Nello stesso studio, inoltre, vi era un'estesa sovrapposizione dei valori di LDL-colesterolo nei due gruppi; in particolare, 2191 pazienti presentavano valori di LDL-colesterolo sovrapponibili, compresi tra 140 e 180 mg/dl. Il rischio di eventi cardiovascolari in questi pazienti era del 36% più basso in quelli trattati con pravastatina rispetto a quelli randomizzati a placebo ( $p=0.014$ ). Osservazioni analoghe provengono dal Heart Protection Study, che ha valutato il ruolo della simvastatina in prevenzione secondaria <sup>16</sup>. Nelle sindromi coronariche acute, lo studio Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE-IT TIMI 22) ha dimostrato un rischio relativo di eventi cardiovascolari significativamente ridotto nei pazienti trattati con

statine ad alte dosi ad un follow-up di 2.5 anni. In questo studio, tuttavia, le curve di Kaplan-Meier si separavano già entro i 30 giorni dall'inizio del trattamento, suggerendo proprietà di stabilizzazione della placca aterosclerotica indipendenti dall'azione ipocolesterolemizzante <sup>24</sup>.

Altri elementi supportano un'azione delle statine più estesa della sola riduzione del colesterolo. I benefici delle statine si manifestano relativamente presto nel corso del trattamento, prima che con altre terapie in grado di ridurre il colesterolo, quale il by-pass ileale parziale <sup>25</sup> e prima di un possibile miglioramento a livello della placca aterosclerotica <sup>26</sup>. Inoltre, le statine sono efficaci nel ridurre la necrosi peri-procedurale nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione miocardica percutanea <sup>27</sup> e il rischio di ictus cerebrali per il quale non vi è una chiara associazione con l'LDL-colesterolo <sup>28</sup>.

Nel complesso, queste osservazioni hanno evidenziato un più ampio spettro d'azione delle statine <sup>29</sup> alle quali sono state attribuite proprietà anti-aterotrombotiche <sup>30</sup> ascrivibili ai cosiddetti effetti pleiotropici delle statine <sup>31,32</sup>. In particolare, l'evidenza proveniente da diverse linee di ricerca dell'importante ruolo giocato dall'infiammazione nello sviluppo e nella progressione dell'aterosclerosi <sup>33,34</sup> ha stimolato l'esplorazione di effetti anti-infiammatori delle statine.

### **Infiammazione e cardiopatia ischemica**

Diverse linee di evidenza individuano un ruolo dell'infiammazione in ogni fase dell'aterogenesi dallo sviluppo alla progressione della malattia, fino alle sue complicanze più temibili <sup>33,34</sup>. Gli stimoli infiammatori interessano i principali tipi cellulari coinvolti nello sviluppo dell'aterosclerosi, ovvero sia le cellule presenti nella parete vascolare (cellule endoteliali e cellule muscolari lisce) sia quelle reclutate dal sangue circolante (monociti-macrofagi, linfociti T, piastrine) <sup>33,34</sup>. Lo stato infiammatorio associato all'aterosclerosi si accompagna ad un incremento di suoi mediatori circolanti. Tra questi, la proteina C reattiva (PCR) dosata mediante metodo ad alta sensibilità rappresenta l'indice di infiammazione attualmente più utilizzato <sup>35</sup>. Dati provenienti da studi prospettici indicano che la PCR è un potente predittore indipendente di eventi cardiovascolari <sup>36-38</sup> e che migliora la stratificazione prognostica dei soggetti asintomatici in aggiunta all'LDL-colesterolo <sup>39</sup> e al Framingham Risk Score <sup>40</sup>. Inoltre, la PCR possiede un importante valore prognostico nelle sindromi coronariche acute <sup>41</sup> e dopo procedura di rivascolarizzazione miocardica <sup>42</sup>. Sono state pertanto emanate delle raccomandazioni sull'impiego della PCR per migliorare la stratificazione prognostica dei soggetti senza storia di cardiopatia ischemica, incoraggiando un suo utilizzo per una più completa valutazione del rischio cardiovascolare <sup>43</sup>, particolarmente in quei soggetti considerati a rischio medio-basso in base alla valutazione dei fattori di rischio tradizionali.

I classici fattori di rischio quantificano solo una porzione del rischio complessivo di avere un evento cardiovascolare. Lo studio INTERHEART ha mostrato come la combinazione di nove fattori di rischio identificati più del 90% del rischio attribuibile di infarto miocardico <sup>44</sup>. In particolare questo studio ha quantificato il significato epidemiologico dei fattori psicosociali, del basso consumo di frutta e verdura, dell'elevato consumo di alcol e della ridotta attività fisica. Questi "nuovi" fattori di rischio sono tutti associati ad elevati livelli di PCR <sup>45-48</sup> che ne riflette il valore prognostico.

## Effetti anti-infiammatori delle statine

In una sotto-analisi dello studio Cholesterol and Recurrent Events (CARE) sono stati dosati due marcatori di infiammazione, PCR e SAA. Le misure sono state eseguite su campioni pre-trattamento in due gruppi sovrapponibili per età e sesso di 391 pazienti distinti in base all'occorrenza di eventi cardiovascolari a 5 anni di follow-up. Nel gruppo di pazienti che avevano avuto eventi cardiovascolari, i livelli dei marcatori di infiammazione erano significativamente più elevati che nel gruppo di pazienti liberi da eventi (PCR:  $p=0.05$ , SAA:  $p=0.006$ ). Dopo stratificazione in base al trattamento con statina, si evidenziava un'associazione significativa tra indici di infiammazione e rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti randomizzati a placebo (RR=2.11,  $p=0.048$ ) ma non in quelli trattati con pravastatina (RR=1.29,  $p=0.5$ ), suggerendo che la pravastatina eliminasse il rischio associato a livelli elevati di PCR <sup>49</sup>.

Un'estensione di questo lavoro ha valutato l'effetto del trattamento con pravastatina sui livelli di PCR. I valori di PCR basali e a 5 anni sono stati misurati in 472 pazienti liberi da eventi arruolati nello studio CARE. Al termine del follow-up è stato osservato un incremento della PCR (+7 mg/l,  $p=0.04$ ) nei pazienti randomizzati a placebo e una sua riduzione nei pazienti trattati con pravastatina (-7 mg/l,  $p=0.002$ ). La differenza dei valori di PCR tra i due gruppi rimaneva significativa dopo correzione dei principali possibili fattori confondenti <sup>50</sup>. Questi dati ottenuti in uno studio di prevenzione secondaria sono stati confermati in pazienti senza storia di cardiopatia ischemica arruolati nell'Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). In questa sotto-analisi i pazienti sono stati divisi in quattro gruppi sulla base dei valori mediani di PCR e LDL-colesterolo. La riduzione del rischio cardiovascolare ottenuta con la lovastatina nel gruppo con alta PCR e LDL-colesterolo basso, era di entità sovrapponibile a quella ottenuta nei pazienti con LDL-colesterolo elevato. Nei pazienti con bassa PCR e basso LDL-colesterolo, il trattamento con la lovastatina non riduceva ulteriormente il rischio cardiovascolare <sup>51</sup>. Risultati analoghi sono stati ottenuti anche con la cerivastatina <sup>52</sup>, suggerendo che il potere antinfiammatorio delle statine sia un effetto di classe. Diversi registri hanno inoltre avvalorato il beneficio delle statine nei pazienti con elevata PCR e aterosclerosi coronarica documentata angiograficamente <sup>53,54</sup>, nonché in quelli sottoposti a rivascolarizzazione miocardica percutanea <sup>55,56</sup>.

La natura retrospettiva e le limitazioni metodologiche di questi studi ne impongono però una interpretazione prudente. In particolare, le LDL (specialmente nelle forme modificate) rappresentano potenti stimoli infiammatori e una loro normalizzazione per l'azione ipocolesterolemizzante delle statine potrebbe determinare di per sé una riduzione della flogosi sistemica, anche se l'assenza di correlazione tra la variazione della PCR e la variazione delle LDL nello studio CARE sembra confutare questa ipotesi.

Per tentare di dissociare gli effetti ipocolesterolemizzanti da quelli non ipocolesterolemizzanti delle statine, sono stati attuati diversi esperimenti in modelli animali in cui è possibile mantenere costanti le variabili che non sono oggetto dell'indagine <sup>57</sup>. Nel complesso questi studi dimostrano che le statine inibiscono l'infiammazione cronica ed acuta in maniera indipendente dalla loro azione ipocolesterolemizzante <sup>57</sup>.

Nell'uomo la simvastatina determinava un miglioramento significativamente maggiore della funzione endoteliale rispetto all'ezetimibe, a parità di riduzione dei valori di LDL-colesterolo<sup>58</sup>. Altri argomenti a favore di un ruolo antinfiammatorio delle statine provengono dall'osservazione di una minore incidenza di vasculopatia nei trapiantati di cuore<sup>59,60</sup> e dell'insorgenza più tardiva di diabete mellito nei pazienti trattati con pravastatina<sup>61</sup>.

Il Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE) è stato il primo studio a valutare prospetticamente l'effetto anti-infiammatorio delle statine in 1702 pazienti senza storia di cardiopatia ischemica<sup>62</sup>. Il disegno dello studio prevedeva la randomizzazione a placebo o a trattamento con 40 mg di pravastatina. Dopo 24 settimane i pazienti trattati con statina presentavano una riduzione di 16.9% dei livelli mediani di PCR ( $p < 0.001$ ), mentre nessuna variazione significativa si osservava nei pazienti randomizzati a placebo. L'effetto della pravastatina sulla PCR era manifesto già dalla dodicesima settimana e si verificava in tutti i sottogruppi pre-specificati (Fig. 1).

L'effetto anti-infiammatorio delle statine dipende dall'inibizione della riduzione del 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA in mevalonato. Oltre ad essere un intermedio della biosintesi del colesterolo, il mevalonato interviene come substrato nella sintesi di diversi importanti intermedi lipidici tra cui gli isoprenoidi farnesil pirofosfato e geranylgeranyl pirofosfato (Fig. 2). Queste molecole permettono un'appropriata localizzazione e attivazione di svariate proteine tra le quali le GTPasi monometriche. Le GTPasi sono come interruttori cellulari che presiedono alla regolazione di svariate processi biologici, tra cui quelli preposti all'infiammazione<sup>63</sup>.

### **Nuove indicazioni all'impiego delle statine nella prevenzione delle malattie cardiovascolari?**

Quasi metà degli eventi cardiovascolari si verifica in pazienti con livelli di LDL-colesterolo pressoché normali<sup>64</sup> che pertanto non beneficiano di una prevenzione adeguata. La PCR riesce ad identificare tra questi soggetti con colesterolo normale quelli a rischio più elevato. Nel Women's Health Study, donne in apparente buona salute con bassi valori di LDL-colesterolo ma con alti valori di PCR avevano un rischio di eventi cardiovascolari maggiore delle donne con elevato LDL-colesterolo ma senza rialzo della PCR<sup>65</sup>.

Gli studi clinici sull'impiego delle statine hanno mostrato, sia in prevenzione primaria che secondaria, un beneficio associato al loro impiego maggiore di quanto prevedibile, solamente in base alla riduzione della colesterolemia<sup>16,23</sup>. Data l'importanza dell'infiammazione nello sviluppo e nella progressione dell'aterosclerosi<sup>33,34</sup>, è stato ipotizzato un effetto anti-infiammatorio delle statine, attualmente ben supportato da studi clinici e sperimentali<sup>57,63</sup>. In particolare, nei pazienti con elevati valori di PCR, l'impiego delle statine ha mostrato i risultati migliori<sup>43,50</sup>.

Tuttavia, le attuali linee guida non pongono indicazioni all'impiego delle statine per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari nei soggetti con colesterolo normale. Inoltre, non vi è indicazione allo screening dello stato infiammatorio sistemico perché non è dimostrata la possibilità di ridurre, una volta individuato, il rischio associato ad elevati livelli di PCR.

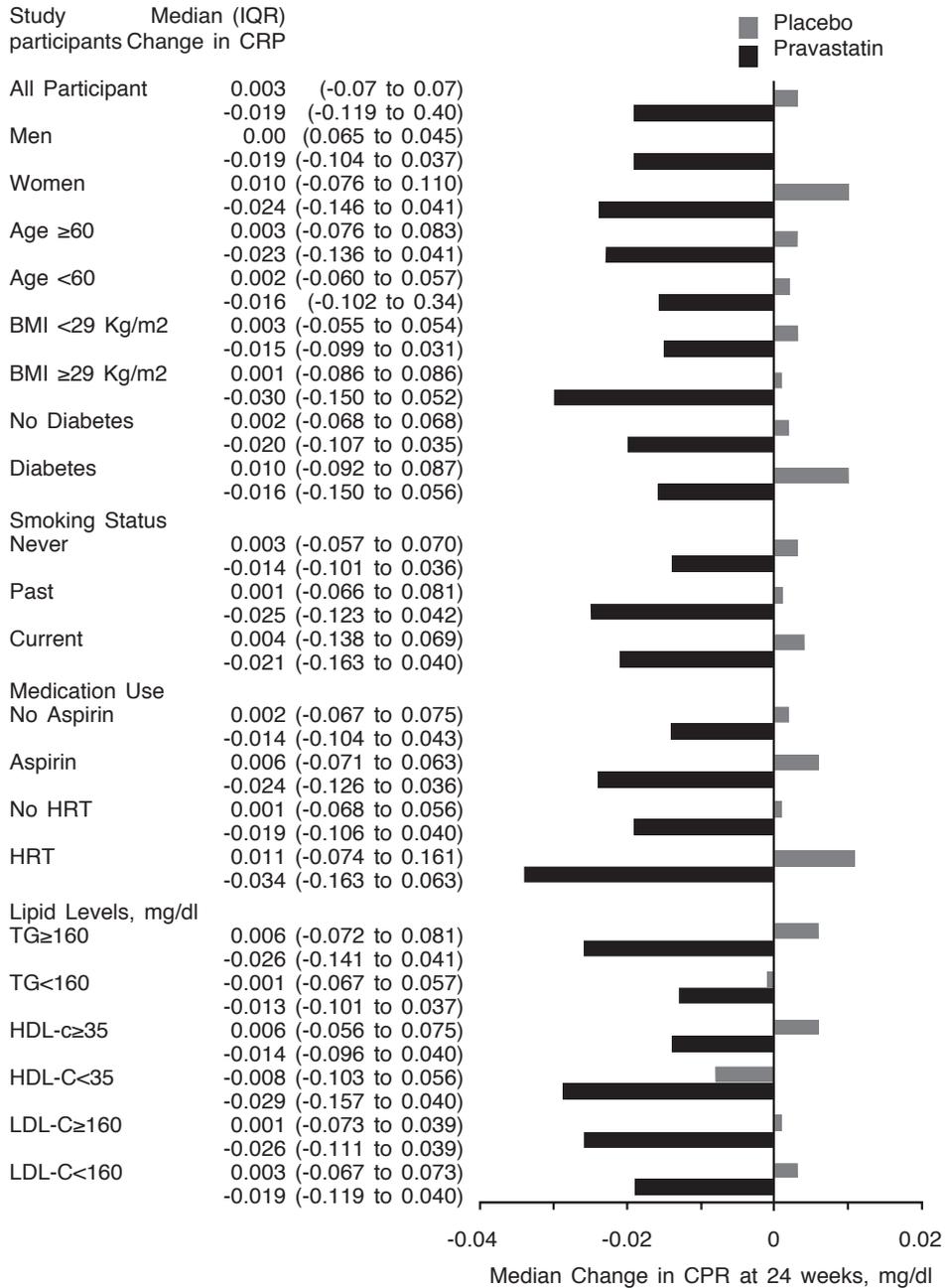


Fig. 1. Variazione dei livelli mediani di proteina C reattiva in base alle caratteristiche cliniche dei pazienti nello studio PRINCE<sup>62</sup>.

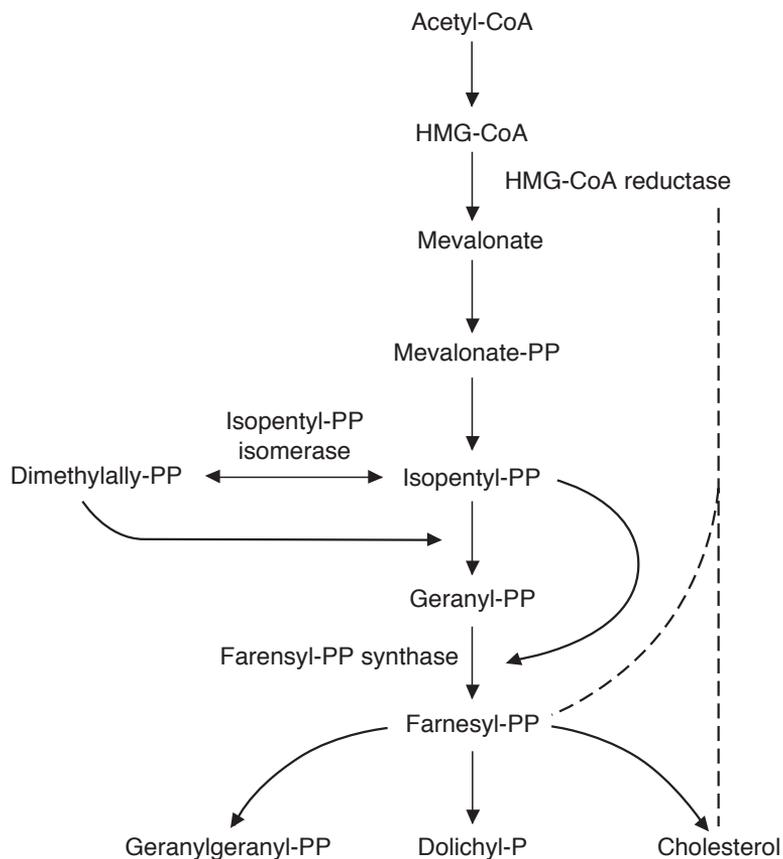


Fig. 2. Via metabolica del mevalonato. L'inibizione della riduzione del 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA in mevalonato interferisce sia con la biosintesi del colesterolo che con quella di diversi importanti intermedi lipidici tra cui gli isoprenoidi farnesil pirofosfato e geranylgeranyl pirofosfato che permettono un'appropriata localizzazione e attivazione di svariate proteine cellulari, in particolare nelle cellule infiammatorie.

L'aumentato rischio che si associa ad elevati indici di flogosi<sup>36-38</sup> rende però estremamente interessante la possibilità che l'impiego delle statine in presenza di colesterolo normale e PCR elevata, possa conferire un vantaggio prognostico come suggerito, nel contesto delle sindromi coronariche acute, dallo studio PROVE IT-TIMI 22 in cui la prognosi migliore era appannaggio dei pazienti che raggiungevano bassi livelli sia di colesterolo che di PCR<sup>24</sup>.

Per valutare questa ipotesi è stato disegnato lo studio prospettico Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) che ha valutato l'effetto della terapia con rosuvastatina 20 mg in soggetti asintomatici con valori di PCR  $\geq 2$  mg/l e LDL-colesterolo  $< 130$  mg/l<sup>64</sup>. Lo studio è stato interrotto anticipatamente dopo un follow-up mediano di 1,9 anni per eccesso di beneficio nel gruppo trattato con rosuvastatina. In questi pazienti è stata osservata una riduzione di quasi la

metà del rischio di morte cardiovascolare, di infarto miocardico e di ictus cerebrali (Fig. 3) <sup>66</sup>. Lo studio JUPITER ha dimostrato la notevole efficacia della prevenzione primaria con statina in pazienti normocolesterolemici ma con elevati livelli di PCR.

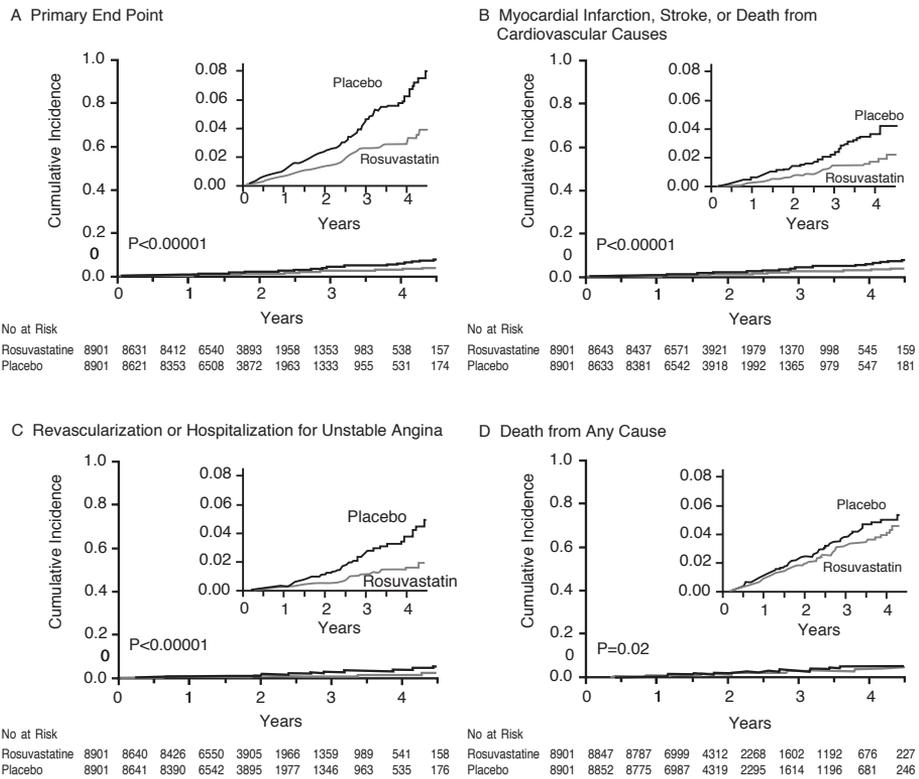


Fig. 3. Incidenza cumulativa di eventi cardiovascolari nei pazienti arruolati nello studio JUPITER <sup>66</sup>. In ogni riquadro l'inserito mostra i medesimi dati presentati in un grafico con assi modificati. Nel riquadro A il rischio relativo nel gruppo trattato con rosuvastatina è 0.56 (IC 95% 0.46-0.69, P<0.00001); nel riquadro B il rischio relativo nel gruppo trattato con rosuvastatina è 0.53 (IC 95% 0.40-0.69, P<0.00001); nel riquadro C il rischio relativo nel gruppo trattato con rosuvastatina è 0.53 (IC 95% 0.40-0.70, P<0.00001); nel riquadro D il rischio relativo nel gruppo trattato con rosuvastatina è 0.80 (IC 95%, 0.67-0.97, P = 0.02).

L'utilizzo della rosuvastatina, la statina più potente nel ridurre sia l'LDL-colesterolo che la PCR, non permette di dimostrare che i meccanismi anti-infiammatori intervengono nella prevenzione delle malattie cardiovascolari. In una meta-regressione il beneficio della riduzione del colesterolo mediante terapia con statina era simile a quello determinato da riduzioni sovrapponibili per mezzo di altri farmaci ipocolesterolemizzanti, deponendo contro l'intervento degli effetti pleiotropici nella riduzione del rischio cardiovascolare <sup>67</sup>. Tuttavia, questa analisi non considerava pazienti con sindrome coronarica acu-

ta nei quali l'esaltata flogosi sistemica rappresenta un bersaglio per l'azione anti-infiammatoria delle statine. Da notare che nello studio JUPITER, la riduzione del rischio associato ad ogni decremento unitario del LDL-colesterolo è stata quasi il doppio di quanto osservato nei precedenti studi sull'impiego delle statine per la prevenzione degli eventi cardiovascolari <sup>66</sup>.

## Conclusioni

Le statine sono potenti farmaci ipocolesterolemizzanti con una comprovata efficacia nella prevenzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti con elevati livelli di colesterolo. Il loro profilo d'azione si estende inoltre ad una serie di effetti aggiuntivi, cosiddetti pleiotropici, tra cui quello anti-infiammatorio appare oggi particolarmente ben documentato. L'esteso contributo dell'infiammazione alla malattia aterosclerotica e l'aumentato rischio associato al rialzo degli indici di flogosi, suggeriscono che il beneficio prognostico associato all'utilizzo delle statine possa in parte derivare dalla loro azione anti-infiammatoria. L'impiego delle statine nella prevenzione del rischio cardiovascolare associato ad alti livelli di PCR indipendentemente dai valori di LDL-colesterolo è un'opzione che appare logica e giustificata sulla base di numerose evidenze cliniche e sperimentali che trovano coronamento nel recente studio prospettico JUPITER. Nei pazienti a basso rischio in base al Framingham Risk Score, la PCR elevata identifica probabilmente i pazienti ad alto rischio perché riflette la presenza di fattori di rischio aggiuntivi identificati nello studio INTERHEART. È probabile che proprio in questa popolazione ad alto rischio, nella quale i fattori di rischio non tradizionali aumentano l'infiammazione, diventino particolarmente evidenti gli effetti benefici determinati dall'azione anti-infiammatoria delle statine.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Armeno C, a cura di Bragantini R.* Peregrinaggio di tre giovani figliuoli del re di Serendipo. Salerno Editrice, Roma, 2000
- 2) *Pepys MB.* Science and serendipity. *Clin Med* 2007; 7:562-578
- 3) *Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J 3rd.* Factors of risk in the development of coronary heart disease - six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1961; 55:33-50
- 4) *Seven Countries Study Group.* Coronary heart disease in seven countries. XIII. Multiple variables. *Circulation* 1970; 41(4 Suppl):I138-44
- 5) *Gofman JW, Glazier F, Tamplin A, Strisower B, De Lalla O.* Lipoproteins, coronary heart disease, and atherosclerosis. *Physiol Rev* 1954; 34:589-607
- 6) *Libby P, Aikawa M, Schönbeck U.* Cholesterol and atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta.* 2000; 1529:299-309
- 7) *Endo A, Kuroda M, Tsujita Y.* ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinium*. *J Antibiot* 1976; 29:1346-48
- 8) *Brown MS, Faust JR, Goldstein JL, Kaneko I, Endo A.* Induction of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity in human fibroblasts incubated with compactin (ML-236B), a competitive inhibitor of the reductase. *J Biol Chem* 1978; 253:1121-28

- 9) *Bilheimer DW, Grundy SM, Brown MS, Goldstein JL.* Mevinolin stimulates receptor-mediated clearance of low density lipoprotein from plasma in familial hypercholesterolemia heterozygotes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80:4124-28
- 10) *Grundy SM.* HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1988; 319:24-33
- 11) *Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ.* Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study. *N Engl J Med* 1995; 333:1301-07
- 12) *Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr.* Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279:1615-22
- 13) *Scandinavian Simvastatin Survival Study Group.* Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-89
- 14) *Sacks FM, Moyé LA, Davis BR, Cole TG, Rouleau JL, Nash DT, Pfeffer MA, Braunwald E.* Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events trial. *Circulation* 1998; 97:1446-52
- 15) *Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group.* Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339:1349-57
- 16) *Heart Protection Study Collaborative Group.* MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22
- 17) *Cholesterol Treatment Trialists' (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) *Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J.* Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149-58
- 19) *Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH.* Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:685-696
- 20) *Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG.* PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1623-30
- 21) *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; 106:3143-3421

- 22) *Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)*. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14(Suppl 2):S1-113
- 23) *West of Scotland Coronary Prevention Study Group*. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 1998; 97:1440-45
- 24) *Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E*. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352:20-28
- 25) *Buchwald H, Campos CT, Boen JR, Nguyen PA, Williams SE*. Disease-free intervals after partial ileal bypass in patients with coronary heart disease and hypercholesterolemia: report from the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:351-357
- 26) *Multicentre Anti-Atheroma Study Group*. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). *Lancet* 1994; 344:633-638
- 27) *Pasceri V, Patti G, Nusca A, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G*. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2004; 110:674-678
- 28) *White HD, Simes RJ, Anderson NE, Hankey GJ, Watson JD, Hunt D, Colquhoun DM, Glasziou P, MacMahon S, Kirby AC, West MJ, Tonkin AM*. Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2000; 343:317-326
- 29) *Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM*. Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet* 1996; 348:1079-82
- 30) *Rosenson RS, Tangney CC*. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998; 279:1643-50
- 31) *Massy ZA, Keane WF, Kasiske BL*. Inhibition of the mevalonate pathway: benefits beyond cholesterol reduction? *Lancet* 1996; 347:102-103
- 32) *Takemoto M, Liao JK*. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:1712-19
- 33) *Ross R*. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340:115-126
- 34) *Libby P, Ridker PM, Maseri A*. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:1135-43
- 35) *Smith SC Jr, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Fadhil YY, Koenig W, Libby P, Lipshultz SE, Mensah GA, Ridker PM, Rosenson R*. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: report from the clinical practice discussion group. *Circulation* 2004; 110:e550-e553
- 36) *Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH*. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336:973-979
- 37) *Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N*. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342:836-843
- 38) *Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, Gallimore JR, Pepys MB*. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000; 321:199-204
- 39) *Ridker PM*. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103:1813-18

- 40) *Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM*. Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham Coronary Heart Disease Risk Score. *Circulation* 2003; 108:161-165
- 41) *Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, Maseri A*. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331:417-424
- 42) *Buffon A, Liuzzo G, Biasucci LM, Pasqualetti P, Ramazzotti V, Rebuffi AG, Crea F, Maseri A*. Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:1512-21
- 43) *Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F*. 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
- 44) *Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L*. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937-952
- 45) *Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohou C, Tsetsekou E, Papageorgiou C, Christodoulou G, Stefanadis C*. Inflammation, coagulation, and depressive symptomatology in cardiovascular disease-free people; the ATTICA study. *Eur Heart J* 2004; 25:492-429
- 46) *Gao X, Bermudez OI, Tucker KL*. Plasma C-reactive protein and homocysteine concentrations are related to frequent fruit and vegetable intake in Hispanic and non-Hispanic white elders. *J Nutr* 2004; 134:913-918
- 47) *Imhof A, Froehlich M, Brenner H, Boeing H, Pepys MB, Koenig W*. Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. *Lancet* 2001; 357:763-767
- 48) *Plaisance EP, Grandjean PW*. Physical activity and high-sensitivity C-reactive protein. *Sports Med* 2006; 36:443-458
- 49) *Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moya LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E*. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998; 98:839-844
- 50) *Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E*. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999; 100:230-235
- 51) *Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM Jr*. 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
- 52) *Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP*. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2001; 103:1191-93
- 53) *Horne BD, Muhlestein JB, Carlquist JF, Bair TL, Madsen TE, Hart NI, Anderson JL*. Statin therapy, lipid levels, C-reactive protein and the survival of patients with angiographically severe coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1774-80
- 54) *Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, Espinola-Klein C, Schlitt A, Rippin G, Hafner G, Treude R, Othman H, Hofmann KP, Meyer J*. Relation of markers of inflammation (C-reactive protein, fibrinogen, von Willebrand factor, and leukocyte count) and statin therapy to long-term mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002; 89:901-908
- 55) *Chan AW, Bhatt DL, Chew DP, Reginelli J, Schneider JP, Topol EJ, Ellis SG*. Re-

- lation of inflammation and benefit of statins after percutaneous coronary interventions. *Circulation* 2003; 107:1750-56
- 56) *Walter DH, Fichtlscherer S, Britten MB, Rosin P, Auch-Schwelk W, Schächinger V, Zeiher AM.* Statin therapy, inflammation and recurrent coronary events in patients following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:2006-12
  - 57) *Weitz-Schmidt G.* Statins as anti-inflammatory agents. *Trends Pharmacol Sci* 2002; 23:482-486
  - 58) *Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M, Spiekermann S, Kirchhoff N, Schulz S, Manes C, Fischer D, de Groot K, Fliser D, Fauler G, März W, Drexler H.* Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation* 2005; 111:2356-63
  - 59) *Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, Chia D, Terasaki PI, Sabad A, Cogert GA, Trosian K, Hamilton MA, Moriguchi JD, Kawata N, Hage A, Drinkwater DC, Stevenson LW.* Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995; 333:621-627
  - 60) *Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Steinbeck G, Seidel D, Reichart B.* Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial. *Circulation* 1997; 96:1398-1402
  - 61) *Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, Isles C, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ, Shepherd J, Gaw A.* Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001; 103:357-362
  - 62) *Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM; 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
  - 63) *Jain MK, Ridker PM.* Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4:977-987
  - 64) *Ridker PM.* 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; 108:2292-97
  - 65) *Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR.* Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-65
  - 66) *Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, Macfadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ.* Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008 In press
  - 67) *Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H.* Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1855-62