ISSN 1724-1375

Società Italiana di
MEDICINA GENERALE

Società Italiana di MEDICINA GENERALE

ESTRATTO

Fosfolipasi A_2 associata alle lipoproteine ed eventi cardiovascolari

Giuseppe Maiolino, Gian Paolo Rossi

PACINI
EDITORE
MEDICINA

8
2014

www.simg.it

Giuseppe Maiolino, Gian Paolo Rossi
Dipartimento di Medicina, DIMED - Clinica Medica 4, Università di Padova

Fosfolipasi A_2 associata alle lipoproteine ed eventi cardiovascolari

Introduzione

L'insorgenza di alterazioni qualitative delle cellule endoteliali, definita (impropriamente) "attivazione endoteliale" per effetto di stimoli "irritativi", quali fumo, ipertensione arteriosa sistemica, diabete mellito e dislipidemia, è oggi ritenuta uno degli eventi più precoci nell'aterogenesi [1]. Le cellule endoteliali "attivate" esprimono molecole d'adesione e chemiotattiche e diventano permeabili alle macromolecole. Ne consegue una penetrazione delle lipoproteine a bassa densità (*low-density lipoprotein*, LDL) e in particolare di quelle più piccole e dense, maggiormente aterogene, che restano intrappolate nello spazio subintimale modificando la composizione della matrice extracellulare subendoteliale. Le LDL ossidate dalle cellule vascolari residenti [2] promuovono la capacità di queste ultime di reclutare monociti che si differenziano in macrofagi. Questi ultimi captano le LDL ossidate formando cellule schiumose (*foam cells*) [3], il fenotipo cellulare patognomonico delle lesioni aterosclerotiche.

L'aterosclerosi diviene clinicamente manifesta quando la placca limita il flusso sanguigno in condizioni di aumentato fabbisogno, generando, a seconda dei distretti interessati, l'angina da sforzo, l'angina abdominis o la claudicatio, ovvero quando la placca si destabilizza ulcerandosi con conseguente rottura e trombosi sovrapposta.

Molti studi hanno dimostrato che l'aterotrombosi responsabile degli eventi ischemici cardiovascolari (CV) acuti non è strettamente correlata al grado di stenosi determinata dalla placca [4 5], ma piuttosto alle caratteristiche della placca stessa e in particolare all'entità della flogosi, all'assottigliamento del cappuccio fibroso e all'espressione di citochine infiammatorie e metalloproteasi che degradano il cappuccio fibroso [6 7]. Ciò spiega perché la malattia aterosclerotica possa manifestarsi clinicamente con eventi acuti spesso catastrofici in presenza di lesioni apparentemente precoci e lievi sotto il profilo della gravità della stenosi.

Una delle attuali frontiere della cardiologia è quindi rappresentata dall'individuazione di marker circolanti che possano predire meglio l'insorgenza di eventi CV. Tra i biomarker più studiati si annoverano la proteina C reattiva e i livelli di colesterolo [8 9]. Tuttavia, il valore predittivo di questi indici è assai deficitario, come dimostrato da una serie di evidenze. Per esempio, nel *Framingham Heart Study* la maggioranza dei pazienti che a un follow-up di 26 anni sviluppò una cardiopatia ischemica aveva valori di colesterolo totale largamente "normali" e sovrapponibili a quelli di coloro che non manifestarono la malattia [10]. Nel database dello studio *Get with the Guidelines* [11], che ha coinvolto 231.896 pazienti ricoverati in 541 ospedali nordamericani per sindrome coronarica acuta, i valori lipidici erano disponibili al momento del ricovero in 136.905 (59%) dei pazienti. Solo il 21,1% erano in trattamento ipolipemizzante. I livelli medi dei lipidi non erano marcatamente alterati [LDL 104,9 ± 39,8 mg/dL (2,17 ± 1,03 mmol/L), HDL 39,7 ± 13,2 mg/dL (1,03 ± 0,34 mmol/L) e trigliceridi 161 ± 128 mg/dL (1,82 ± 1,45 mmol/L)]. Il colesterolo-LDL era < 70 mg/dL (< 1,81 mmol/L) nel 17,6%, anche se aveva valori "ideali" (LDL < 70 mg/dl con HDL ≥ 60 mg/dL / LDL < 1,81 mmol/L con HDL ≥ 1,56 mmol/L) solo nell'1,4%. Il colesterolo HDL era < 40 mg/dL (< 1,03 mmol/L) nel 56,9% dei pazienti. I livelli medi dei lipidi non erano, tuttavia, elevati.

Ciò indica che tra i pazienti ricoverati per sindrome coronarica acuta circa il 50% ha valori di colesterolo LDL nella norma (Fig. 1) [11]. Ne deriva l'importanza e la necessità, attraverso la ricerca, di individuare nuovi marker. I risultati più promettenti sono stati ottenuti con la fosfolipasi A_2 associata alle lipoproteine (Lp-PLA_2), un membro della famiglia delle fosfolipasi A_2 che svolge un ruolo centrale nella degradazione dei fosfolipidi pro-infiammatori, come le LDL ossidate, e nella generazione di metaboliti proaterogeni, come lisofosfatidilcolina e gli acidi grassi liberi ossidati (Fig 2).

Ruolo della fosfolipasi A_2 associata alle lipoproteine nell'aterosclerosi

Lp-PLA_2 è una lipasi calcio-indipendente prodotta principalmente dai monociti/

FIGURA 1.

Livelli di colesterolo LDL all'ingresso in pazienti con sindrome coronarica acuta (da White et al., 2013) [54].

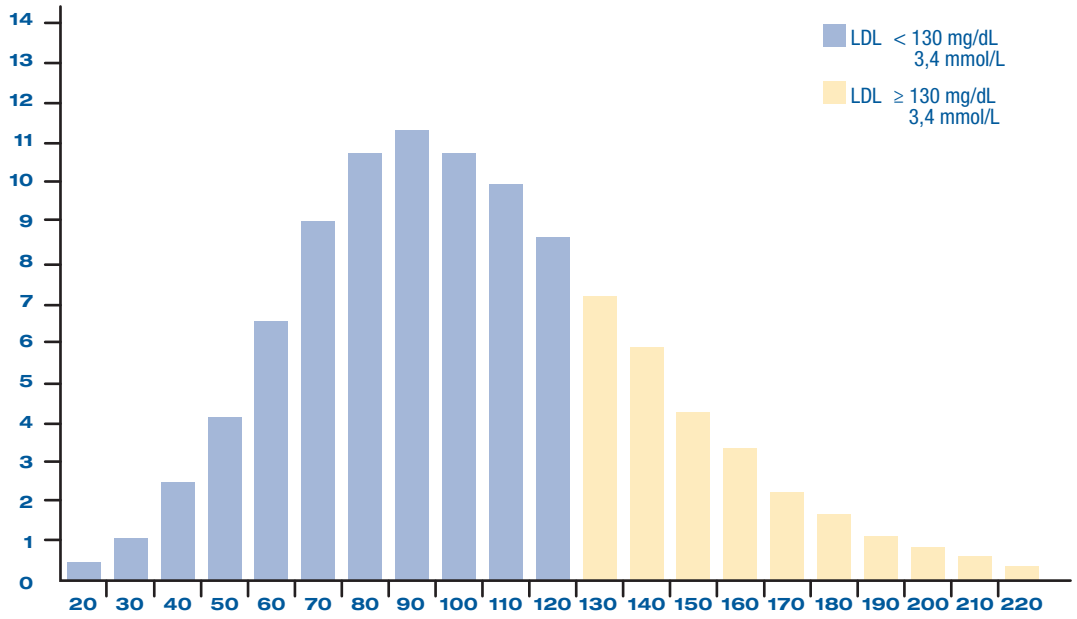
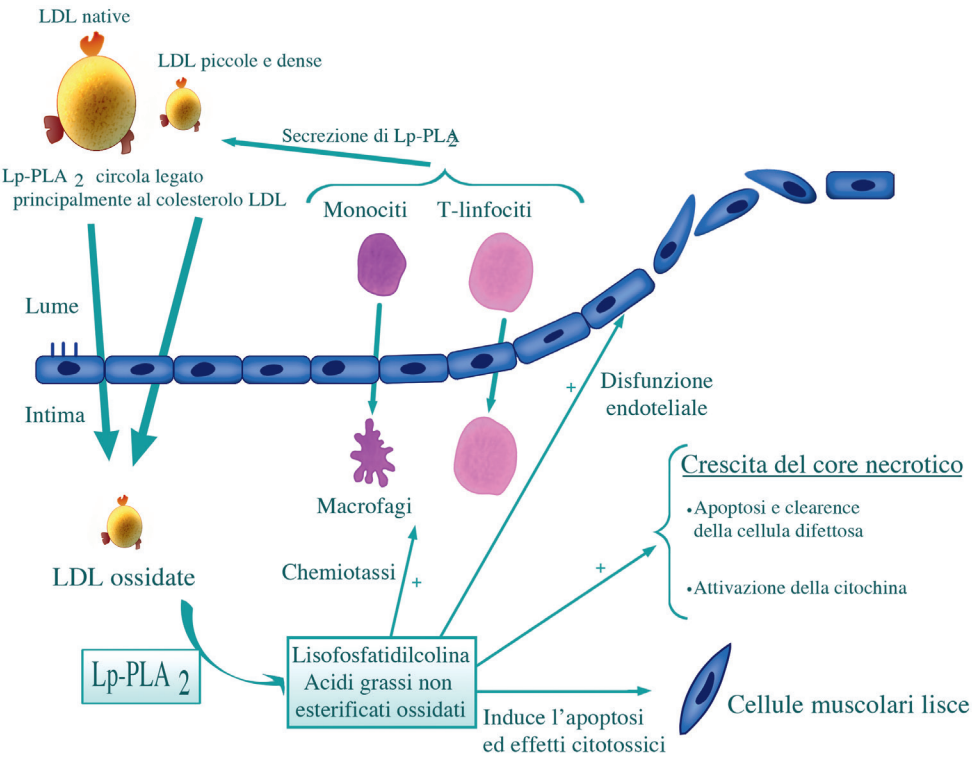


FIGURA 2.

Ruolo di Lp-PLA_2 nella patogenesi dell'aterosclerosi.



macrofagi [12], che agisce idrolizzando la catena acilica sn-2 del substrato fosfolipidico [13] sulla superficie delle LDL [14], liberando lisofosfatidilcolina e acidi grassi ossidati. Queste due sostanze sono trigger importanti della cascata infiammatoria [14-16], poiché stimolano l'espressione di molecole di adesione e citochine proinfiammatorie da parte delle cellule endoteliali, attirando monociti e leucociti e favorendone la penetrazione nella parete arteriosa. Il deposito sub-intimale di lisofosfatidilcolina e acidi grassi ossidati contribuisce allo sviluppo del "core" lipidico della placca e l'accumulo di queste sostanze nei macrofagi ne favorisce la trasformazione in "foam cells" [17]. È stato inoltre dimostrato che la lisofosfatidilcolina stimola la produzione di specie reattive dell'ossigeno, come il superossido, sia attivando la NADPH ossidasi endoteliale, sia inducendo "uncoupling" della sintetasi dell'ossido nitrico endoteliale (eNOS), fenomeno che rende l'enzima un produttore di superossido e perossinitrito [18 19], due molecole proinfiammatorie.

In sintesi, le evidenze sperimentali disponibili complessivamente indicano che Lp-PLA$_2$ ha un ruolo chiave nella patogenesi dell'aterosclerosi per le sue azioni proinfiammatorie e pro-ossidative, attraverso la produzione di specie reattive dell'ossigeno.

Regolazione e misurazione dell'attività di Lp-PLA$_2$

Pur essendo prodotta dalle cellule ematopoietiche (monociti, macrofagi, linfociti, mastociti e piastrine) e dagli epatociti (cellule di Kupffer) Lp-PLA$_2$ viene rilasciata in circolo e aumenta durante la trasformazione dei monociti in macrofagi [20] e per effetto di alcuni mediatori dell'infiammazione [21].

La forma plasmatica dell'enzima è legata per due terzi alle LDL, soprattutto LDL-5 e VHDL-1, e per un terzo alle HDL. L'ultracentrifugazione del plasma porta alla dissociazione di una frazione di Lp-PLA$_2$ dalle lipoproteine, il che indica l'esistenza di due forme di enzima, una dissociabile e una non dissociabile [22]. La transizione tra queste forme potrebbe rappresentare uno dei meccanismi di regolazione *in vivo* dell'attività di Lp-PLA$_2$. Il legame con le HDL e con le LDL è regolato da modificazioni chimiche post-traduzionali della lipasi: la glicosilazione di specifici residui regola il legame fra Lp-PLA$_2$ e lipoproteine; queste modificazioni chimiche, tuttavia, non paiono influenzare la secrezione dell'enzima da parte delle cellule [23].

I test inizialmente messi a punto per misurare Lp-PLA$_2$ sono stati quelli per la determinazione della concentrazione plasmatica (massa) e dell'attività enzimatica. Tuttavia, la misurazione della massa di Lp-PLA$_2$ nel plasma è stata recentemente abbandonata perché non fornisce vantaggi sostanziali, ed è meno accurata per la stratificazione del rischio rispetto a quella dell'attività dell'enzima. La misura dell'attività enzimatica di Lp-PLA$_2$ si basa sull'utilizzo di substrati dell'enzima, come il 2 Tio-PAF, la cui degradazione rilascia gruppi tiolici liberi, che sono rilevabili tramite lettura spettrofotometrica. Nel resto di questa minireview ci si riferirà d'ora in poi solo al dosaggio di Lp-PLA$_2$ se non altrimenti specificato.

Determinanti genetici dell'attività di Lp-PLA$_2$

L'importanza della misurazione di Lp-PLA$_2$ nella stratificazione prognostica ha fatto ovviamente sorgere la questione se i livelli dell'enzima siano geneticamente determinati ("nature") o condizionati da fattori ambientali ("nurture"). Il miglior modello possibile per rispondere a questo quesito, cioè per accertare gli eventuali determinanti genetici di nuovi biomarker di malattia nell'uomo, è rappresentato dallo studio dei gemelli. Ciò perché i monozigoti sono copie geneticamente identiche di un individuo. Pertanto, differenze di livelli plasmatici tra gemelli di ogni coppia di un biomarker dipendono esclusivamente dall'effetto dell'ambiente. Al contrario, i dizigoti condividono la metà del patrimonio genetico. Le differenze intra-coppia dei livelli plasmatici di un biomarker dipendono pertanto per il 50% dal patrimonio genetico e per il resto dall'effetto dell'ambiente.

Nel caso di Lp-PLA$_2$ uno studio sui gemelli mono- e dizigoti ha evidenziato che sia i livelli plasmatici di Lp-PLA$_2$ massa sia quelli di attività sono assai più simili tra loro nei gemelli monozigoti che nei dizigoti, dimostrando quindi che una quota stimabile nel 62% di tali livelli è sotto controllo genetico [24].

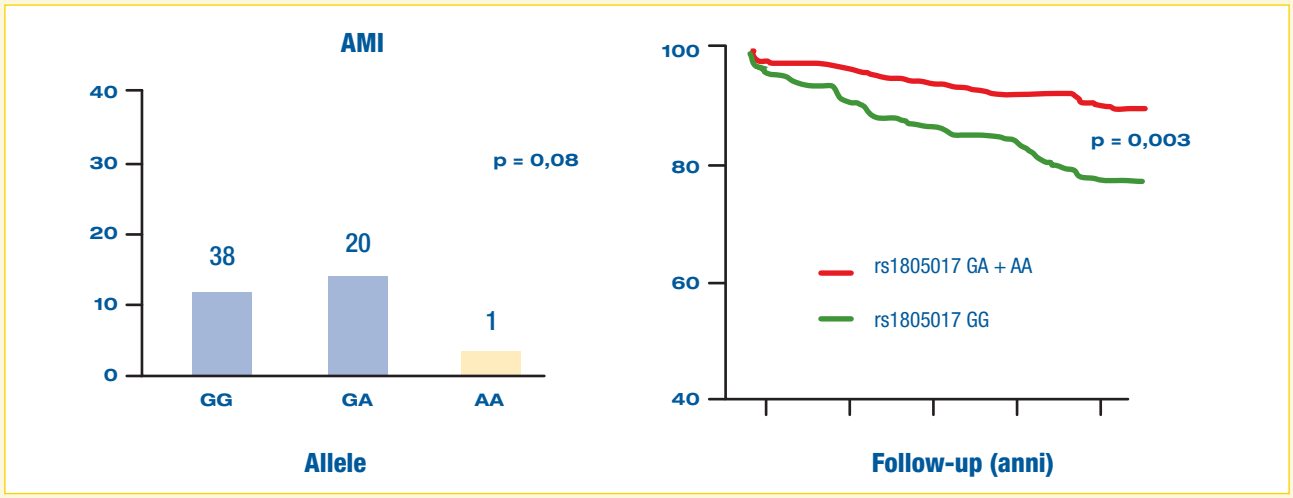
Il gene di Lp-PLA$_2$ (PLA2G7), localizzato sul cromosoma 6 in posizione q21.2-p12, è organizzato in 12 esoni. Il suo cDNA, clonato nel 1995 [25], contiene una sequenza di inizio trascrizione che codifica per 441 aminoacidi che vengono clivati con formazione di una proteina matura di 45,4 kDa [26]. Il gene PLA2G7 presenta alcune varianti (sequenze polimorfiche) della sequenza codificante che sono associate a variazioni dell'attività enzimatica. Tali varianti implicano una sostituzione di aminoacidi nella proteina matura che può determinare la perdita o una diminuzione dell'attività enzimatica.

La prima evidenza della rilevanza fisiologica di tali mutazioni risale alla scoperta di 5 famiglie giapponesi caratterizzate dall'assenza di Lp-PLA$_2$ circolante, tratto a trasmissione autosomica recessiva [27] legato a una variante Val279Phe nell'esone 9 [28]. Questa porta a uno scambio aminoacidico nelle vicinanze dei residui Ser-273 e Asp-296, responsabili del ripiegamento e quindi della funzione della proteina matura. Paradossalmente tale variante caratterizzata dall'assente attività dell'enzima parrebbe associata ad aterosclerosi [29 30], ictus cerebrale [31], cardiomiopatia dilatativa [32]. Queste evidenze iniziali prodotte quando si riteneva che Lp-PLA$_2$ fosse anti-aterogena non sono state, tuttavia, confermate dagli studi successivi che hanno ottenuto risultati opposti [33]. Pertanto, rimane incerto se la totale mancanza dell'attività di Lp-PLA$_2$ sia pro- o anti-aterogena e se nei portatori di questa variante genetica, esclusivamente asiatici, insorgano meccanismi compensatori che modificano in modo imprevedibile il fenotipo clinico finale.

Successivamente nei caucasici sono state individuate altre varianti geniche [34 35]: Arg92His (esone 4), Ile198Thr (esone 7), Ala379Val (esone 11). In particolare, importante è la mutazione Ile198Thr che è localizzata a livello del residuo Tyr205, un sito di legame delle LDL, in una posizione che determinerebbe una diminuzione nel legame con il substrato, spiegando quindi la diminuzione dell'attività enzimatica osservata [34]. La variante Ala379Val, invece, è situata vicino a un residuo appartenente alla triade catalitica della lipasi (Hys-351), il

FIGURA 3.

Aumento del numero infarti miocardici acuti (AMI) in funzione della variante genica di rs1805017: i pazienti con variante GG (Arg92) presentano una percentuale minore di AMI rispetto alla variante GA (pannello di sinistra); la curva di Kaplan-Meyer evidenzia una maggiore sopravvivenza libera da infarto miocardico acuto nei pazienti con variante GG (Arg92), pannello destro.



che suggerisce che essa potrebbe influenzare l'attività dell'enzima [36].

Le varianti Ala379Val e Arg92His sono state associate ad aterosclerosi coronarica (CAD) [37], ma solo la prima è risultata correlata con la gravità dell'aterosclerosi in una popolazione taiwanese [38] e con l'infarto miocardico in due studi caso-controllo [37 38]. In altri studi tale associazione non è stata, tuttavia, confermata [39], oppure è stata riscontrata un'associazione opposta [40-42]. Due recenti meta-analisi, che hanno incluso più di 10.000 pazienti di origine europea, non hanno riscontrato alcuna associazione tra varianti del gene PLA2G7 e rischio di CAD [43 44]. Tali studi e le conseguenti meta-analisi sono, tuttavia, viziate da vari bias e fattori confondenti. Pertanto le evidenze da esse prodotte sono, nonostante l'elevata numerosità, da ritenersi non conclusive.

L'unico studio prospettico di coorte, cioè condotto con un disegno adeguato e una rigorosa attenzione al ruolo dei fattori di rischio potenzialmente confondenti, ha mostrato che Arg92 His è associato a:

1. livelli aumentati di attività Lp-PLA_2;
2. rischio aumentato di 1,75 volte d'infarto miocardico acuto (Fig. 3) [45].

Attività di Lp-PLA_2 e malattie CV

Il primo studio che ha mostrato un'associazione tra elevati livelli plasmatici di Lp-PLA_2 e rischio di eventi CV in pazienti dislipidemici è stato il *West of Scotland Coronary Prevention Study* (WOSCOPS) [46]. Il *Women Health Study*, condotto in una popolazione di donne sane, ha invece portato a risultati opposti: i livelli di Lp-PLA_2 non sono stati in grado di predire futuri eventi CV [47].

Diversi studi hanno poi confermato la capacità di Lp-PLA_2 di predire eventi CV in varie coorti. In popolazioni di soggetti apparentemente sani tre trial hanno dimostrato la rilevanza di Lp-PLA_2. Nello studio ARIC, che ha arruolato un ampio campione di soggetti apparentemente sani di ambo i sessi, coloro con livelli bassi di colesterolo LDL (< 130 mg/dl) ed elevati di Lp-PLA_2 avevano un maggiore rischio relativo di andare incontro a cardiopatia ischemica (HR 2,08, intervallo fiduciale 95% 1,20-3,62) rispetto a coloro con bassi livelli di Lp-PLA_2 [48]. Il trial JUPITER ha dimostrato che coloro che avevano Lp-PLA_2 elevata (IV quartile) avevano un rischio relativo aumentato (HR 2,15, intervallo fiduciale 95% 1,13-4,08) di un evento CV rispetto a coloro con bassa attività (I quartile) [49]. Infine, risultati analoghi sono stati ottenuti nello studio di Brunico (*Bruneck Study*): coloro che avevano Lp-PLA_2 elevata (III terzile) avevano un rischio relativo maggiore (HR 2,2, intervallo fiduciale 95% 1,1-4,8) di avere un evento CV rispetto a coloro con bassa attività (I terzile) [50].

Lp-PLA_2 s'è dimostrata capace di predire gli eventi anche in pazienti ad alto rischio CV. Ad esempio, nello studio MDCS, che ha incluso soggetti sani, l'associazione di sindrome metabolica ed elevata Lp-PLA_2 erano associate a un rischio relativo di 1,97 (intervallo fiduciale 95% 1,34-2,90) di insorgenza di un evento CV [51]. Nell'analisi combinata di due studi, HPFS e NHS, che hanno reclutato pazienti con diabete mellito, i pazienti con un'elevata Lp-PLA_2 avevano un rischio relativo di mortalità CV e infarto miocardico acuto di 1,75 (intervallo fiduciale 95% 1,05-2,92) [52].

Infine, la capacità di Lp-PLA_2 di predire eventi CV è stata confermata anche in soggetti affetti da patologie CV: nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica dello studio VA-HIT all'aumentare dei valori di Lp-PLA_2 aumentava in modo significativo il rischio relativo di eventi CV di 1,17 (intervallo fiduciale 95% 1,04-1,32) e di mortalità CV di 1,23 (intervallo fiduciale 95% 1,01-1,50) [53]. Risultati analoghi sono stati ottenuti nel trial LIPID, che ha arruolato pazienti con una precedente sindrome coronarica acuta, in cui Lp-PLA_2 era in grado di predire il rischio di mortalità CV (HR 1,32, intervallo fiduciale 95% 1,00-1,75) [54]. Un altro studio che ha incluso 1.051 pazienti affetti da aterosclerosi coronarica Lp-PLA_2 era in grado di predire il rischio di eventi CV (HR 2,40, intervallo fiduciale 95% 1,35-4,29) [55]. Infine, in

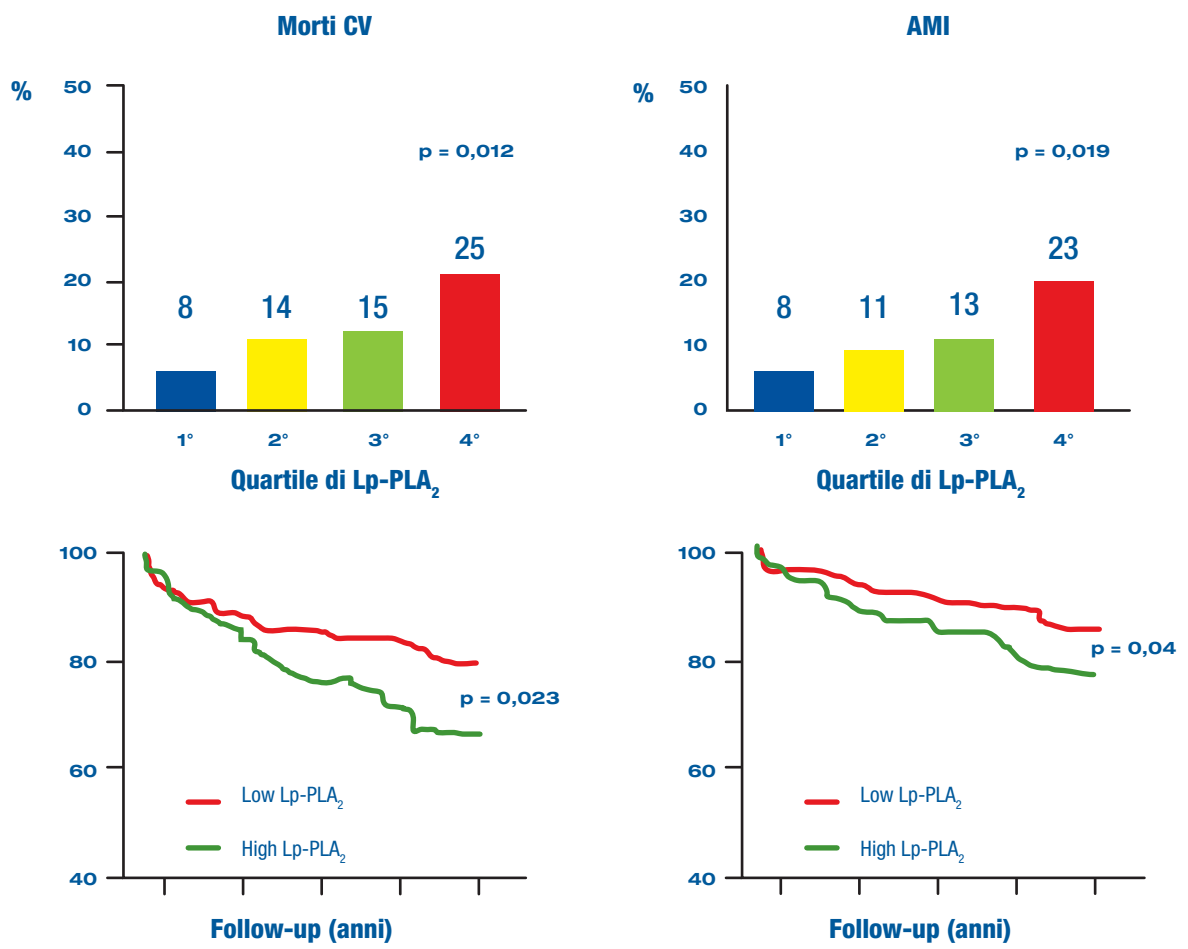
un'ampia coorte di pazienti con aterosclerosi coronarica il nostro gruppo ha dimostrato che elevati livelli di Lp-PLA$_2$ predicono il rischio di mortalità CV (HR 1,01, intervallo fiduciale 95% 1,00-1,02) e di infarto miocardico acuto (HR 1,01, intervallo fiduciale 95% 1,00-1,02) (Fig. 4) [56].
Uno studio che ha investigato la relazione fra l'attività enzimatica di Lp-PLA$_2$, i parametri lipidici e l'attività delle cellule linfomonocitarie in pazienti affetti da angina stabile e CAD [57], ha dimostrato una relazione significativa diretta fra l'attività enzimatica di Lp-PLA$_2$ e l'attivazione delle cellule linfomonocitarie. Ciò suggerisce che i valori di Lp-PLA$_2$ in circolo siano la spia di uno stato di infiammazione generale. Questo è stato confermato da ulteriori studi su popolazioni affette da CAD (*Rotterdam Study e Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study*) che hanno evidenziato un'associazione fra l'attività enzimatica di Lp-PLA$_2$ e il rischio di CAD [58 59].
Una meta-analisi di tutti gli studi prospettici su Lp-PLA$_2$ ha inoltre dimostrato un'associazione tra attività e massa di Lp-PLA$_2$ e incidenza di CAD, ictus e mortalità per cause CV [60].

Lp-PLA$_2$ e linee guida

Sulla base delle evidenze sin qui discusse le linee-guida di varie Società scientifiche, quali la Società Europea di Cardiologia, l'*American College of Cardiology*, l'*American Heart Association* e la Società Americana di Endocrinologia, hanno incluso la misurazione di Lp-PLA$_2$ tra i biomarker utili ai fini della stratificazione del rischio in pazienti adulti asintomatici anche nella prevenzione primaria dell'ictus. In particolare, l'utilizzo di quest'indice è particolarmente importante nei pazienti a rischio CV moderato (> 2 fattori di rischio) o ad alto rischio, ove il riscontro di valori di Lp-PLA$_2$ aumentati deve indurre a perseguire un target di colesterolo LDL più basso rispettivamente di 130 mg/dl (3,3 mmol/L) o 100 mg/dl (< 2,5 mmol/L) in prevenzione primaria [61] (Fig. 5).

FIGURA 4.

Aumento del numero di eventi CV [morte CV, infarto miocardico acuto (AMI)] all'aumentare del quartile di Lp-PLA$_2$, pannelli superiori; curve di Kaplan-Meyer che evidenziano una maggiore sopravvivenza libera da eventi CV (morte, infarto miocardico acuto) nei pazienti con bassa attività Lp-PLA$_2$, pannelli inferiori.



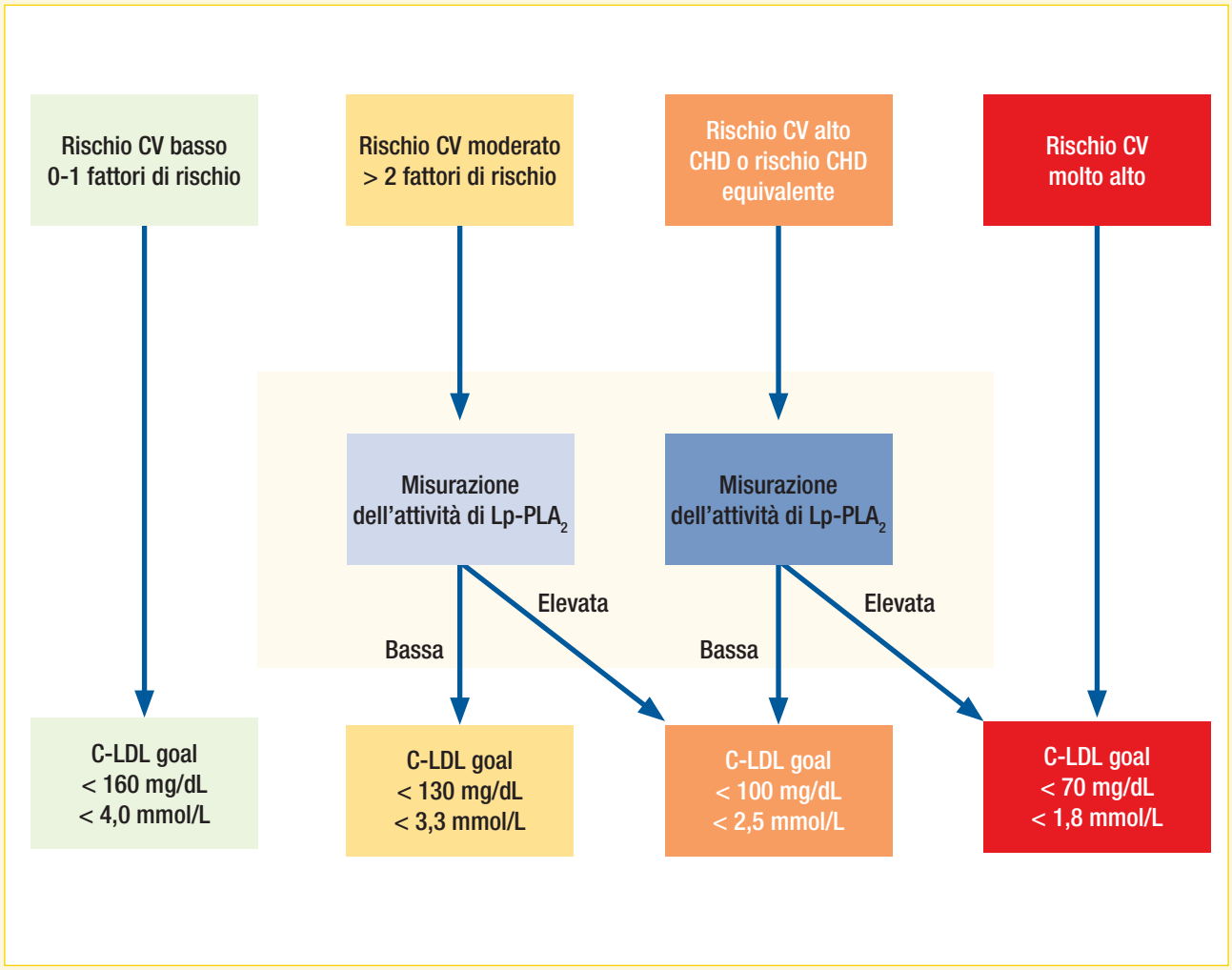
Interventi terapeutici per ridurre Lp-PLA_2

Dato che Lp-PLA_2 circola per due terzi legato alle LDL è ipotizzabile che interventi mirati a ridurre il colesterolo LDL possano ridurre i valori di Lp-PLA_2. In effetti vari trattamenti ipolipemizzanti, quali statine [54 62-64], fibrati [62 65], ezetimibe [62] e omega-3 [66], sono risultati efficaci nel ridurre i livelli plasmatici di Lp-PLA_2. Restava inoltre da chiarire se la riduzione di Lp-PLA_2 ottenibile con un trattamento ipolipemizzante fosse associata a una riduzione della mortalità e degli eventi CV e quanto del beneficio in termini di riduzione di tali "endpoint" fosse spiegato dalla riduzione dei livelli di Lp-PLA_2 prodotti dopo un anno di trattamento.

Queste ipotesi sono state testate nello studio LIPID (*Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease*), un ampio trial multicentrico in doppio cieco, ove 9.014 pazienti con cardiopatia ischemica sono stati randomizzati a ricevere un placebo o pravastatina. Al "baseline" e dopo un anno di trattamento venivano determinati i livelli di vari biomarker tra cui, oltre alle frazioni del colesterolo, anche Lp-PLA_2. Lo studio, recentemente pubblicato, ha evidenziato che dopo un anno di follow-up il gruppo trattato con la statina aveva una riduzione di Lp-PLA_2 significativa (pari a circa 50 nmol/min/ml, $p < 0,001$), rispetto sia ai valori basali sia al gruppo placebo. Analogamente agli studi precedenti i valori "baseline" di Lp-PLA_2 predicevano il rischio di eventi CV, inclusa la morte per CAD e l'infarto miocardico, e la mortalità totale; dopo aggiustamento all'analisi multivariata i valori baseline di Lp-PLA_2 predicevano solo la morte per CAD. Fatto ancora più rilevante è stato notare che i valori di Lp-PLA_2 raggiunti a un anno erano predittivi del rischio di un evento coronarico maggiore (HR = 0,65, intervallo fiduciale 95%, 0,50-0,86, $p = 0,002$), di un evento CV maggiore (morte CV, infarto miocardico non fatale o ictus, HR 0,70, 0,55-0,89, $p = 0,003$) e di un evento CV cumulato (evento CV maggiore, angina instabile, rivascolarizzazione HR = 0,70; 0,59-0,83;

FIGURA 5.

Importanza della misurazione di Lp-PLA_2 ai fini della stratificazione del rischio in pazienti adulti a rischio CV moderato (> 2 fattori di rischio) o alto [61].



p < 0,001) confrontando il quarto con il primo quartile di Lp-PLA$_2$. Tale valore prognostico persisteva inalterato dopo aggiustamento per ben 23 fattori di rischio determinati al momento dell'arruolamento. Circa il 59% dell'effetto favorevole della pravastatina era spiegato dal calo dei valori di Lp-PLA$_2$. Gli autori concludevano che il calo della Lp-PLA$_2$ durante il trattamento con statine era stato altrettanto o forse ancor più importante del calo di colesterolo LDL [54].

Questo studio non ha potuto accertare se la riduzione di Lp-PLA$_2$ circolante fosse associata a un calo dell'enzima nelle placche aterosclerotiche, un dato che, se confermato, potrebbe spiegare la diminuzione degli eventi osservati. L'ipotesi che Lp-PLA$_2$ nelle placche possa essere cruciale ai fini del beneficio clinico è oggetto di studi in corso con un inibitore di Lp-PLA$_2$, il darapladib. Peraltro, nel maiale reso diabetico e iperlipidemico questa molecola si è dimostrata in grado di ridurre i livelli di lisofosfatidilcolina nelle placche coronariche e di ridurre l'infiltrazione macrofagica e il "core" necrotico delle placche [67]. Nell'uomo il darapladib è stato capace di ridurre del 60% l'attività di Lp-PLA$_2$ e di ridurre il "core" necrotico della placca coronarica nello studio IBIS2 [68]. Sono attualmente in corso trial randomizzati con il darapladib, STABILITY e SOLID-TIMI 52, per stabilire se l'inibizione farmacologica di Lp-PLA$_2$ riduca la mortalità CV, l'infarto miocardico e l'ictus dopo un infarto miocardico [69] e dopo una sindrome coronarica acuta [70].

Conclusioni e prospettive

I risultati finora ottenuti hanno evidenziato che valori elevati di Lp-PLA$_2$ implicano un aumento del rischio di eventi CV in varie popolazioni in prevenzione primaria, nei soggetti con sindrome metabolica, nei diabetici, nei coronaropatici e in prevenzione secondaria [48-56].

La riduzione dei livelli circolanti Lp-PLA$_2$ è un connotato di vari trattamenti ipolipemizzanti ed è associata alla riduzione dei livelli di colesterolo-LDL. I valori di Lp-PLA$_2$ raggiunti durante trattamento con pravastatina sono un marcatore del rischio di eventi CV e coronarici forse addirittura superiori a quello dei valori di colesterolo LDL [54]. Esistono quindi evidenze sufficienti a suggerire la necessità di introdurre la misurazione dei livelli circolanti Lp-PLA$_2$ nella stratificazione del rischio CV, particolarmente nei pazienti che sono a rischio intermedio o alto. In costoro un aumento dei livelli circolanti di Lp-PLA$_2$ dovrebbe indurre il medico a perseguire due obiettivi: 1) un target di colesterolo LDL più basso di quello attualmente raccomandato dalla linee-guida; 2) la normalizzazione dei livelli di Lp-PLA$_2$. Le linee guida di varie società scientifiche hanno pertanto introdotto la misurazione di Lp-PLA$_2$ come marker del rischio in tali categorie di pazienti.

Acknowledgement

Le ricerche degli autori descritte in questa review sono state supportate da F.O.R.I.C.A.-ONLUS la *Foundation for advanced Research In Cardiovascular diseases* (www.forica.it).

Conflict of interest: nessuno.

Grant support: FORICA (*The FOundation for advanced Research In Hypertension and CArdiovascular diseases*, www.forica.it) e da UNINDUSTRIA Treviso.

Bibliografia

1. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. *Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis.* Nature 2011;473:317-25.
2. Navab M, Berliner JA, Watson AD, et al. *The yin and yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 george lyman duff memorial lecture.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996;16:831-42.
3. Henriksen T, Mahoney EM, Steinberg D. *Enhanced macrophage degradation of low density lipoprotein previously incubated with cultured endothelial cells: Recognition by receptors for acetylated low density lipoproteins.* Proc Natl Acad Sci USA 1981;78:6499-503.
4. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, et al. *Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction.* J Am Coll Cardiol 1988;12:56-62.
5. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, et al. *Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease?* Circulation 1988;78:1157-66.
6. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. *Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:1262-75.
7. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. *A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis.* N Engl J Med 2011;364:226-35.
8. Ridker PM. *High-sensitivity C-reactive protein, inflammation, and cardiovascular risk: from concept to clinical practice to clinical benefit.* Am Heart J 2004;148:S19-26.
9. Ridker PM. *Inflammation in atherothrombosis: How to use high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) in clinical practice.* Am Heart Hosp J 2004;2:4-9.
10. Castelli WP. *Lipids, risk factors and ischaemic heart disease.* Atherosclerosis 1996;124(Suppl):S1-9.
11. Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC, et al. *Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: An analysis of 136,905 hospitalizations in get with the guidelines.* Am Heart J 2009;157:111-17.e2.
12. Asano K, Okamoto S, Fukunaga K, et al. *Cellular source(s) of platelet-activating-factor acetylhydrolase activity in plasma.* Biochem Biophys Res Commun 1999;261:511-4.
13. Burke JE, Dennis EA. *Phospholipase A2 biochemistry.* Cardiovasc Drugs Ther. 2009;23:49-59.
14. MacPhee CH, Moores KE, Boyd HF, et al. *Lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet-activating factor acetylhydrolase, generates two bioactive products during the oxidation of low-density lipoprotein: Use of a novel inhibitor.* Biochem J 1999;338:479-87.
15. Kume N, Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr. *Lysophosphatidylcholine, a component of atherogenic lipoproteins, induces mononuclear leukocyte adhesion molecules in cultured human and rabbit arterial endothelial cells.* J Clin Invest 1992;90:1138-44.
16. Kohno M, Yokokawa K, Yasunari K, et al. *Induction by lysophosphatidylcholine, a major phospholipid component of atherogenic lipoproteins, of human coronary artery smooth muscle cell migration.* Circulation 1998;98:353-9.
17. Macphee CH. *Lipoprotein-associated phospholipase A2: a potential new risk factor for coronary artery disease and a therapeutic target.* Curr Opin Pharmacol 2001;1:121-5.
18. Kugiyama K, Sugiyama S, Ogata N, et al. *Burst production of superoxide anion in human endothelial cells by lysophosphatidylcholine.* Atherosclerosis 1999;143:201-4.
19. Fleming I, Mohamed A, Galle J, et al. *Oxidized low-density lipoprotein increases superoxide production by endothelial nitric oxide*

synthase by inhibiting PKCalpha. Cardiovasc Res 2005;65:897-906.

20 Elstad MR, Stafforini DM, McIntyre TM, et al. *Platelet-activating factor acetylhydrolase increases during macrophage differentiation. A novel mechanism that regulates accumulation of platelet-activating factor.* J Biol Chem 1989;264:8467-70.

21 Cao Y, Stafforini DM, Zimmerman GA, et al. *Expression of plasma platelet-activating factor acetylhydrolase is transcriptionally regulated by mediators of inflammation.* J Biol Chem 1998;273:4012-20.

22 Tselepis AD, Dentan C, Karabina SA, et al. *PAF-degrading acetylhydrolase is preferentially associated with dense LDL and VHDL-1 in human plasma. Catalytic characteristics and relation to the monocyte-derived enzyme.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15:1764-73.

23 Tselepis AD, Karabina SA, Stengel D, et al. *N-linked glycosylation of macrophage-derived PAF-AH is a major determinant of enzyme association with plasma HDL.* J Lipid Res 2001;42:1645-54.

24 Lenzini L, Antezza K, Caroccia B, et al. *A twin study of heritability of plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) mass and activity.* Atherosclerosis 2009;205:181-5.

25 Tjoelker LW, Eberhardt C, Unger J, et al. *Plasma platelet-activating factor acetylhydrolase is a secreted phospholipase A2 with a catalytic triad.* J Biol Chem 1995;270:25481-7.

26 Tselepis AD, Chapman MJ. *Inflammation, bioactive lipids and atherosclerosis: Potential roles of a lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet activating factor-acetylhydrolase.* Atheroscler Suppl 2002;3:57-68.

27 Miwa M, Miyake T, Yamanaka T, et al. *Characterization of serum platelet-activating factor (PAF) acetylhydrolase. correlation between deficiency of serum PAF acetylhydrolase and respiratory symptoms in asthmatic children.* J Clin Invest 1988;82:1983-91.

28 Stafforini DM, Satoh K, Atkinson DL, et al. *Platelet-activating factor acetylhydrolase deficiency. A missense mutation near the active site of an anti-inflammatory phospholipase.* J Clin Invest 1996;97:2784-91.

29 Yamada Y, Yoshida H, Ichihara S, et al. *Correlations between plasma platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH) activity and PAF-AH genotype, age, and atherosclerosis in a japanese population.* Atherosclerosis 2000;150:209-16.

30 Yamada Y, Ichihara S, Fujimura T, et al. *Identification of the G994--> T missense in exon 9 of the plasma platelet-activating factor acetylhydrolase gene as an independent risk factor for coronary artery disease in japanese men.* Metabolism 1998;47:177-81.

31 Hiramoto M, Yoshida H, Imaizumi T, et al. *A mutation in plasma platelet-activating factor acetylhydrolase (Val279-->Phe) is a genetic risk factor for stroke.* Stroke 1997;28:2417-20.

32 Ichihara S, Yamada Y, Yokota M. *Association of a G994-->T missense mutation in the plasma platelet-activating factor acetylhydrolase gene with genetic susceptibility to nonfamilial dilated cardiomyopathy in japanese.* Circulation 1998;98:1881-5.

33 Jang Y, Kim OY, Koh SJ, et al. *The Val279Phe variant of the lipoprotein-associated phospholipase A2 gene is associated with catalytic activities and cardiovascular disease in korean men.* J Clin Endocrinol Metab 2006;91:3521-7.

34 Kruse S, Mao XQ, Heinzmann A, et al. *The Ile198Thr and Ala379Val variants of plasmatic PAF-acetylhydrolase impair catalytical activities and are associated with atopy and asthma.* Am J Hum Genet 2000;66:1522-30.

35 Bell R, Collier DA, Rice SQ, et al. *Systematic screening of the LDL-PLA2 gene for polymorphic variants and case-control analysis in schizophrenia.* Biochem Biophys Res Commun. 1997;241:630-5.

36 Karasawa K, Harada A, Satoh N, et al. *Plasma platelet activating factor-acetylhydrolase (PAF-AH).* Prog Lipid Res 2003;42:93-114.

37 Sutton BS, Crosslin DR, Shah SH, et al. *Comprehensive genetic analysis of the platelet activating factor acetylhydrolase (PLA2G7) gene and cardiovascular disease in case-control and family datasets.* Hum Mol Genet 2008;17:1318-28.

38 Liu PY, Li YH, Wu HL, et al. *Platelet-activating factor-acetylhydrolase A379V (exon 11) gene polymorphism is an independent and functional risk factor for premature myocardial infarction.* J Thromb Haemost 2006;4:1023-8.

39 De Caterina R, Talmud PJ, Merlini PA, et al. *Strong association of the APOA5-1131T>C gene variant and early-onset acute myocardial infarction.* Atherosclerosis 2011;214:397-403.

40 Abuzeid AM, Hawe E, Humphries SE, et al., HIFMECH Study Group. *Association between the Ala379Val variant of the lipoprotein associated phospholipase A2 and risk of myocardial infarction in the north and south of Europe.* Atherosclerosis 2003;168:283-8.

41 Ninio E, Tregouet D, Carrier JL, et al. *Platelet-activating factor-acetylhydrolase and PAF-receptor gene haplotypes in relation to future cardiovascular event in patients with coronary artery disease.* Hum Mol Genet 2004;13:1341-51.

42 Wootton PT, Stephens JW, Hurel SJ, et al. *Lp-PLA2 activity and PLA2G7 A379V genotype in patients with diabetes mellitus.* Atherosclerosis 2006;189:149-56.

43 Grallert H, Dupuis J, Bis JC, et al. *Eight genetic loci associated with variation in lipoprotein-associated phospholipase A2 mass and activity and coronary heart disease: meta-analysis of genome-wide association studies from five community-based studies.* Eur Heart J 2012;33:238-51.

44 Casas JP, Ninio E, Panayiotou A, et al. *PLA2G7 genotype, lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, and coronary heart disease risk in 10 494 cases and 15 624 controls of european ancestry.* Circulation 2010;121:2284-93.

45 Maiolino G, Lenzini L, Pedon L, et al. *Lipoprotein-associated phospholipase A2 single-nucleotide polymorphisms and cardiovascular events in patients with coronary artery disease.* J Cardiovasc Med 2014 [Epub ahead of print]

46 Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, et al. *Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. west of scotland coronary prevention study group.* N Engl J Med 2000;343:1148-55.

47 Blake GJ, Dada N, Fox JC, et al. *A prospective evaluation of lipoprotein-associated phospholipase A(2) levels and the risk of future cardiovascular events in women.* J Am Coll Cardiol 2001;38:1302-6.

48 Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al. *Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study.* Circulation 2004;109:837-42.

49 Ridker PM, MacFadyen JG, Wolfert RL, et al. *Relationship of lipoprotein-associated phospholipase A(2) mass and activity with incident vascular events among primary prevention patients allocated to placebo or to statin therapy: an analysis from the JUPITER trial.* Clin Chem 2012;58:877-86.

50 Tsimikas S, Willeit J, Knoflach M, et al. *Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, ferritin levels, metabolic syndrome, and 10-year cardiovascular and non-cardiovascular mortality: results from the bruneck study.* Eur Heart J 2009;30:107-15.

51 Persson M, Hedblad B, Nelson JJ, et al. *Elevated lp-PLA2 levels add prognostic information to the metabolic syndrome on incidence of cardiovascular events among middle-aged nondiabetic subjects.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007;27:1411-6.

52 Hatoum IJ, Hu FB, Nelson JJ, et al.

Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and incident coronary heart disease among men and women with type 2 diabetes. Diabetes 2010;59:1239-43.

53 Robins SJ, Collins D, Nelson JJ, et al. *Cardiovascular events with increased lipoprotein-associated phospholipase A(2) and low high-density lipoprotein-cholesterol: The veterans affairs HDL intervention trial*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28:1172-8.

54 White HD, Simes J, Stewart RA, et al. *Changes in lipoprotein-associated phospholipase A2 activity predict coronary events and partly account for the treatment effect of pravastatin: results from the long-term intervention with pravastatin in ischemic disease study.* J Am Heart Assoc 2013;2:e000360.

55 Koenig W, Twardella D, Brenner H, et al. *Lipoprotein-associated phospholipase A2 predicts future cardiovascular events in patients with coronary heart disease independently of traditional risk factors, markers of inflammation, renal function, and hemodynamic stress*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006;26:1586-93.

56 Maiolino G, Pedon L, Cesari M, et al. *Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity predicts cardiovascular events in high risk coronary artery disease patients.* PLoS One 2012;7:e48171.

57 Tanaseanu C, Moldoveanu E, Kosaka T, et al. *The significance of human platelet-activating factor-acetylhydrolase in patients with chronic stable angina.* Eur J Intern Med 2004;15:291-7.

58 Winkler K, Winkelmann BR, Scharnagl H, et al. *Platelet-activating factor acetylhydrolase activity indicates angiographic coronary artery disease independently of systemic inflammation and other risk factors: The ludwigshafen risk and cardiovascular health study*. Circulation 2005;111:980-7.

59 Oei HH, van der Meer IM, Hofman A, et al. *Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke: The rotterdam study*. Circulation 2005;111:570-5.

60 Lp-PLA(2) Studies Collaboration, Thompson A, Gao P, et al. *Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies*. Lancet 2010;375:1536-44.

61 Davidson MH, Corson MA, Alberts MJ, et al. *Consensus panel recommendation for incorporating lipoprotein-associated phospholipase A2 testing into cardiovascular disease risk assessment guidelines*. Am J Cardiol 2008;101:51F-7F.

62 Saougos VG, Tambaki AP, Kalogirou M, et al. *Differential effect of hypolipidemic drugs on lipoprotein-associated phospholipase A2.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007;27:2236-43.

63 O'Donoghue M, Morrow DA, Sabatine MS, et al. *Lipoprotein-associated phospholipase A2 and its association with cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 (PRavastatin or atorVastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction) trial*. Circulation 2006;113:1745-52.

64 Ryu SK, Mallat Z, Benessiano J, et al. *Phospholipase A2 enzymes, high-dose atorvastatin, and prediction of ischemic events after acute coronary syndromes*. Circulation 2012;125:757-66.

65 Filippatos TD, Gazi IF, Liberopoulos EN, et al. *The effect of orlistat and fenofibrate, alone or in combination, on small dense LDL and lipoprotein-associated phospholipase A2 in obese patients with metabolic syndrome.* Atherosclerosis 2007;193:428-37.

66 Agouridis AP, Tsimihodimos V, Filippatos TD, et al. *The effects of rosuvastatin alone or in combination with fenofibrate or omega 3 fatty acids on inflammation and oxidative stress in patients with mixed dyslipidemia.* Expert Opin Pharmacother 2011;12:2605-11.

67 Wilensky RL, Shi Y, Mohler ER,3rd, et al. *Inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A2 reduces complex coronary atherosclerotic plaque development*. Nat Med 2008;14:1059-66.

68 Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Buszman P, et al. *Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A(2) inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque*. Circulation 2008;118:1172-82.

69 White H, Held C, Stewart R, et al. *Study design and rationale for the clinical outcomes of the STABILITY trial (STabilization of atherosclerotic plaque by initiation of darapLadIb TherapY) comparing darapladib versus placebo in patients with coronary heart disease.* Am Heart J 2010;160:655-61.

70 O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, et al. *Study design and rationale for the stabilization of pLaques usIng darapladib-thrombolysis in myocardial infarction (SOLID-TIMI 52) trial in patients after an acute coronary syndrome.* Am Heart J 2011;162:613,619.e1.

Finito di stampare nel mese di Agosto 2014
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedicina.it

PLAC®
Test Lp-PLA$_2$

Plac Test

UN SEMPLICE ESAME DEL SANGUE,
PUÒ AIUTARTI A PREDIRE IL RISCHIO DI EVENTI CARDIOVASCOLARI ED ARTERIOSCLEROTICI

Il solo test del Colesterolo non è sufficiente per la determinazione del rischio cardiovascolare

per maggiori informazioni visita il sito
www.plactest.it

POLYMED
50028 Tavarnelle Val di Pesa (FI) - Tel 055/8071285 Fax 055/8071703 - **info@plactest.it**