

Stulnig T

**Inflammation, Atherosklerose & neue Therapieansätze**

*Journal für Ernährungsmedizin 2015; 17 (3), 12-15*

**Homepage:**

**[www.aerzteverlagshaus.at](http://www.aerzteverlagshaus.at)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

MIT NACHRICHTEN DER



# Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

## Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

**Dann sind Sie hier richtig**



# INFLAMMATION, ATHEROSKLEROSE & NEUE THERAPIEANSÄTZE

**Bei der Atherosklerose handelt es sich um ein komplexes inflammatorisches Geschehen, bei dem Mechanismen der angeborenen und der adaptiven Immunantwort in vielschichtigen Wechselwirkungen stehen. Derzeit wird in Zusammenschau mit den inflammatorischen Mechanismen der Atherogenese eine Reihe von gezielt anti-inflammatorischen Strategien zur Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse in Studien untersucht. Ein Überblick.**

Thomas Stulnig

**A**therosklerose ist eine komplexe Erkrankung, bei der es bei weitem nicht nur um die Einlagerung von Cholesterin in die innerste Schicht der Arterienwand, die Intima, geht<sup>1</sup>. Zahlreiche, insbesondere entzündliche, Prozesse tragen wesentlich dazu bei, dass schlussendlich Ereignisse wie Herzinfarkte, Schlaganfälle oder kritische Extremitätenischämien entstehen. Verschiedene Zelltypen, Chemokine und Zytokin-Netzwerke stehen miteinander in Wechselwirkung und werden durch klinisch fassbare Risikofaktoren wie Rauchen oder schlechte Ernährung modifiziert. Darüber hinaus sind entzündliche atherosklerotische Gefäßveränderungen bei weitem nicht auf die Intima beschränkt. Entzündung trägt dazu bei, dass die extrazelluläre Matrix und insbesondere die elastischen Fasern der Media großer Arterien degradiert werden und sich in Folge Aneurysmen ausbilden<sup>1</sup>. Auch wenn die Media normalerweise immunologisch weitgehend abgeschirmt ist, können inflammatorische Prozesse aus der Intima auf die Media übergreif-

en<sup>2</sup>. Sogar die äußerste Schicht der Arterienwand, die Adventitia, beeinflusst über ihre zahlreich vorhandenen Gefäße, Mastzellen, Vorläuferzellen und Myofibroblasten lymphoide Strukturen und autonome Nervenendigungen die Entzündungsprozesse, die zur Atherosklerose führen<sup>3</sup>. Im Folgenden werden einige wesentliche inflammatorische und immunologische Aspekte der Atherosklerose betrachtet und aktuelle Therapieansätze diskutiert.

## ANGEBORENE IMMUNITÄT

Die lipid-geladenen Schaumzellen bilden seit Virchow das typische Kennzeichen atherosklerotischer Plaques<sup>4</sup>. Generell handelt es sich dabei um Makrophagen, wenn auch andere Zelltypen, insbesondere glatte Muskelzellen und Endothelzellen, durch Lipidansammlungen aufgebläht sein können. Makrophagen sind aber bei weitem mehr als Aufsammler überschüssigen Cholesterins. Sie nehmen über Zytokine sehr aktiv an komplexen entzündlichen Netzwerken mit Zellen der Gefäßwand teil, die die Atherosklerose vorantreiben. Monozyten, die sich nach Einwanderung in die Gefäßwand zu Makrophagen differenzieren, nehmen nicht nur Cholesterin auf, sondern sind auch dafür verantwortlich, dass klinische Ereignisse wie Herzinfarkte entstehen, indem sie die Ruptur atherosklerotischer Plaques fördern<sup>5</sup>.

Die Interaktion der Gefäßwand mit Immunzellen beginnt mit der Expression von Adhäsionsmolekülen durch Endothelzellen, die an Stellen hämodynamischen Stresses wie Gefäßabzweigungen durch Scherkräfte aktiviert werden. Dazu gehören insbesondere das vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1, welches Monozyten befähigt, an die Gefäßwand anzudocken<sup>6</sup>. So wird durch die Expression von VCAM-1 und anderen Adhäsionsmolekülen wie das intercellular adhesion molecule (ICAM)-1

die Anheftung von Entzündungszellen an die Gefäßwand getriggert. Damit diese in die Zellwand einwandern, werden zusätzlich chemoattrahierende Mediatoren freigesetzt. Dazu gehören Lipide wie der Plättchen-aktivierende Faktor (PAF) und Chemokine wie Interleukin (IL)-8 (CCL8) oder Monozyten chemoattractant protein (MCP-1; CCL2).

Entzündliche Veränderungen sind eng an die Aktivierung des Immunsystems geknüpft. Ganz früh im atherosklerotischen Prozess eingewanderte Monozyten ähneln interessanterweise den Langerhans-Zellen, den spezialisierten dendritischen Zellen der Epidermis<sup>5</sup>. Sie scheinen effektiv Antigene an T-Zellen zu präsentieren und damit das adaptive Immunsystem zu aktivieren. Für die frühe Einwanderung der mononukleären Zellen ist zumindest in der Maus der Chemokin-Rezeptor CX3CR von Bedeutung<sup>7</sup>. Ob diese frühen subendothelialen mononukleären Zellen wirklich die Atherosklerose triggern oder sogar einen Schutzmechanismus darstellen, ist derzeit noch umstritten.

Bei fortschreitender Entwicklung von Plaques treten weitere mononukleäre Zellen aus dem Blut in die Gefäßwand ein. Die Anzahl der Monozyten im peripheren Blut korreliert dabei mit der Entwicklung der Karotis-Atherosklerose<sup>8</sup>. Allerdings ist die Einwanderung von Monozyten nur eine Möglichkeit, durch die Makrophagen im Plaque akkumulieren. Rezente Daten weisen darauf hin, dass vor allem die lokale Proliferation von Makrophagen zur Bildung von Schaumzellen beiträgt<sup>9</sup>. Demnach besteht zumindest in Mäusen ein rascher Umsatz von Makrophagen im Plaque, der zu einem guten Teil nicht durch Einwanderung von Makrophagen wieder aufgefüllt wird, sondern durch deren lokale Proliferation, gesteuert über den Scavenger Rezeptor A<sup>5</sup>. Weitere Quellen von Schaumzellen sind dendritische Zellen, wobei die Unterscheidung zu Makrophagen an Hand von Oberflächenmarkern oft schwierig ist.



Aber auch glatte Muskelzellen können sich zu Schaumzellen umwandeln und dabei typische Makrophagen-Marker wie CD68 exprimieren. Diese Transition von glatten Muskelzellen zu Makrophagen könnte durch Vermehrung von Makrophagen bei gleichzeitigem Wegfall der stabilisierenden Funktion der glatten Muskelzellen zur Plaqueruptur und damit zum klinischen Ereignis beitragen<sup>5</sup>.

Die Akkumulation von Cholesterin aus veränderten LDL-Partikeln in Makrophagen führt zu einer entzündlichen Reaktion, besonders, wenn Makrophagen ihr Cholesterin nicht mehr durch Efflux abgeben können<sup>5</sup>. So haben Experimente, in denen die wichtigen Efflux-Transporter ABCA1 und ABCG1 in Makrophagen ausgeschaltet wurden, zu einer vermehrten Makrophagenaktivierung und Atherosklerose geführt<sup>10</sup>. Makrophagen, dendritische Zellen und Endothelzellen exprimieren ein großes Repertoire an sogenannten Pattern recognition receptors, die durch Detektion unterschiedlicher Molekülstrukturen Gefahrensignale an Zellen weiter geben. Zu diesen gehören die Toll-like Rezeptoren (TLR), von denen TLR-1, -2, -4 und -6 zusammen mit Scavenger Rezeptoren wie CD36<sup>11</sup> und SR-A oxidierte Lipoproteine binden und durch Aktivierung zum inflammatorischen Phänotyp von Makrophagen in Plaques beitragen<sup>5,12</sup>. So führt die Ausschaltung der TLR-Adaptermoleküle TRIF oder TRAM oder auch TLR-3 in hämatopoetischen Zellen in Mäusen zu deutlich verminderter Atherosklerose<sup>13</sup>. Dazu gehört die Aktivierung durch Bindung oxidierter Phospholipide an CD36, aber auch an TLR, CD14 und C-reaktivem Protein<sup>14</sup>. Verschiedene inflammatorische Signaltransduktionswege in Makrophagen und anderen Entzündungszellen sind an der Entwicklung der Atherosklerose beteiligt. Die Signalwege über NF- $\kappa$ B, ERK und STAT1 wirken dabei durch verschiedene Interaktionen eng zusammen und regulieren dadurch die Expression pathogenetisch wichtiger Gene wie ICAM-1 oder die NO-Synthase. Über freie Cholesterinkristalle wird auch das NLRP3-Inflammasom aktiviert, das durch Expression von Caspasen zur Aktivierung von inflammatorischen Mediatoren wie IL-1 $\beta$  und IL-18 führt<sup>5, 15</sup>.

## ADAPTIVES IMMUNSYSTEM: B-ZELLEN UND IMMUNGLOBULINE

Inflammation ist die Antwort des Körpers auf exogene und endogene Antigene und solche Immunphänomene sind in allen



**Atherosklerose:** Ein komplexes inflammatorisches/immunologisches Geschehen.

Phasen der Entstehung atherosklerotischer Plaques vorhanden<sup>16</sup>. Bereits frühe Arbeiten zeigten Immunreaktionen gegen Heat Shock Proteine (Hsp), die zur Atherogenese beitragen. Endogenes Hsp60 hat hohe Homologie mit mykobakteriellem Hsp65. Wie auch eigene Arbeiten bereits ergaben, stehen Antikörper gegen Hsp65 im Serum in Zusammenhang mit Atherosklerose an den Karotiden<sup>17</sup>. Darüber hinaus weist oxidiertes LDL neue Epitope auf, z.B. Addukte von Apolipoprotein B und reaktiven oxidierten Lipiden wie Phosphocholin-enthaltenden oxidierten Phospholipiden oder ihrer Abbauprodukte wie Malondialdehyd und 4-Hydroxy-Nonenal<sup>16,18</sup>. Über Bindung an die oben genannten Pattern recognition receptors auf Makrophagen triggern diese eine Immunreaktion. Aktivierte T-Lymphozyten gegen oxidierte LDL (oxLDL) sowie spezifische Antikörper sind im Plaque vorhanden<sup>19</sup>. Auch wenn Makrophagen den vorherrschenden inflammatorischen Zelltyp im atherosklerotischen Plaque darstellen, haben T-Zellen eine wichtige modulierende Funktion bei der Entwicklung der Atherosklerose. Primär sind CD4+ Th1-Zellen involviert, aber auch CD8+ T-Zellen spielen eine Rolle. Dabei wird die Aktivität der T-Zellen eng durch regulatorische T-Zellen im Zaum gehalten<sup>20</sup>.

Neben den zahlreichen T-Zellen sind im Plaque auch B-Lymphozyten vorhanden<sup>21</sup>. Diese produzieren lokal Immunglobuline und tragen zur Bildung von Immunkomplexen, aber auch zum

Abtransport von Antigenen bei. Darüber hinaus können B-Zellen Antigene präsentieren und Zytokine, insbesondere IL-10 sezernieren. Auch B-Zellen kommen in verschiedenen Differenzierungen, B1- und B2-Zellen sowie weiteren Typen vor, die sehr unterschiedlich zur Atherosklerose beitragen<sup>16</sup>.

Auf der anderen Seite könnten IgM-Antikörper gegen Hsps und oxLDL sogar atheroprotektiv sein, indem sie pro-inflammatorische Eigenschaften von oxLDL neutralisieren, die oxLDL Aufnahme durch Makrophagen hemmen und den Abtransport apoptotischer Zellen – auf denen diese Epitope ebenfalls exprimiert sind – vorantreiben<sup>16</sup>. Hingegen können oxLDL-spezifische IgG durch Aktivierung von Fc $\gamma$  Rezeptoren auf Makrophagen die Atherogenese fördern. Hsp60/65-spezifische IgG erkennen gestresste Endothelzellen und induzieren Zellschäden durch Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität. IgE-Antikörper wiederum aktivieren Mastzellen und Makrophagen über Fc $\epsilon$ -Rezeptor-1 und destabilisieren dadurch Plaques.

## KLINISCHE RELEVANZ UND ANTI-INFLAMMATORISCHE THERAPIE

Erhöhte zirkulierende Entzündungsmarker sind unabhängig vom LDL-Cholesterin mit einem signifikant erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert<sup>22, 23</sup>. Eine Meta-Analyse von mehr als 50 Studien

mit gesamt etwa 250.000 Patienten ergab Risikorerhöhungen durch erhöhte Entzündungsmarker (C-reaktives Protein, CRP) in einem ähnlichen Bereich wie Bluthochdruck, Gesamtcholesterin und (indirekt) HDL-Cholesterin<sup>24</sup>. Die wichtigsten Cholesterinsenkler, die Statine, haben eine anti-inflammatorische Wirkung, die z.T. auch unabhängig von der Senkung des LDL-Cholesterins auftritt<sup>25</sup>. Post-hoc-Analysen aus Statinstudien haben gezeigt, dass Patienten, die durch die Statintherapie nicht nur eine Senkung des LDL-Cholesterins, sondern auch des CRP erzielten, von einer besonders ausgeprägten Risikoreduktion profitieren<sup>26,27</sup>. Auch die Behandlung von Personen mit nicht erhöhten Cholesterinspiegeln, aber CRP-Konzentrationen im Risikobereich (>3 mg/l) hatten im JUPITER-Trial unter einer Therapie mit Rosuvastatin signifikant weniger kardiovaskuläre Ereignisse<sup>27</sup>. In Zusammenschau mit den inflammatorischen Mechanismen der Atherogenese wird derzeit eine Reihe von gezielt anti-inflammatorischen Strategien zur Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse in Studien untersucht (Tab. 1). Einige der untersuchten Substanzen greifen gezielt in die Regulation und/oder Wirkung der zentralen Zytokine IL-1, TNF- $\alpha$  und IL-6 ein<sup>28</sup>. Dazu gehören Antagonisten von IL-1 $\beta$ , das durch das NLRP3-Inflammasom proteolytisch aktiviert wird. Derzeit wird in der Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS) ein humaner Antikörper gegen Interleukin-1 $\beta$  bezüglich seiner kardiovaskulär protektiven Wirkung in mehr als 10.000 Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit und erhöhten CRP-Konzentrationen (>2 mg/l) trotz Statintherapie untersucht<sup>29</sup>. In Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko senkt Canakinumab dosisabhängig CRP und IL-6 um mehr als 50%<sup>30</sup>. Da Canakinumab kaum Wirkung auf Blutfette oder Thrombozytenfunktion zeigt, ist die CANTOS Studie eine direkte Testung der inflammatorischen Hypothese in Bezug auf die oben genannten zentralen Zytokine. Weiters wird im Cardiovascular Inflammation Reduction Trial (CIRT) die Gabe von niedrig dosiertem Methotrexat in Patienten mit Diabetes mellitus oder metabolischem Syndrom untersucht. Niedrig-dosiertes Methotrexat reduziert IL-6 und CRP Konzentrationen und hat damit direkten Einfluss auf den IL-6-Signalweg. Die anti-inflammatorische Wirkung von Methotrexat geht wenigstens zum Teil über eine erhöhte Freisetzung von Adenosin und damit eine Aktivierung des Adenosin-A2A-Rezeptors, wodurch auch der reverse Cholesterin-Transport aus Makrophagen stimuliert wird<sup>31</sup>. Neben Substanzen gegen diese zentralen Zytokine wird derzeit eine Reihe anderer anti-inflammatorischer Therapieansätze

in klinischen Studien hinsichtlich ihrer kardiovaskulären Vorteile getestet, darunter Hemmer der Lipoprotein-assoziierten Phospholipase A2 und Blocker von Adhäsionsmolekülen wie P-Selectin<sup>28</sup>. Im Christian Doppler-Labor des Autors wird speziell das Molekül Osteopontin als mögliches inflammatorisches Target untersucht, das ebenfalls eng mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert ist<sup>32-35</sup>. In einigen Jahren werden wir wissen, inwieweit speziell anti-inflammatorische Therapien Herzinfarkte und andere atherosklerotische Gefäßerkrankungen verhindern können.



Thomas Stulnig

**Univ.-Prof. Dr. Thomas Stulnig,** Christian Doppler Labor für Kardio-Metabolische Immuntherapie und Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Klinik für Innere Medizin III,

Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien; Tel: +43 (0)1 40400 61027 Fax: +43 (0)1 40400 7790 thomas.stulnig@meduniwien.ac.at

**LITERATUR**

1. Libby P, Hansson GK. Inflammation and immunity in diseases of the arterial tree: players and layers. *Circ Res* 2015;116(2):307-11.
2. Tellides G, Pober JS. Inflammatory and im-

3. mune responses in the arterial media. *Circ Res* 2015;116(2):312-22.
3. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol* 2011;12(3):204-12.
4. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32(9):2045-51.
5. Randolph GJ. Mechanisms that regulate macrophage burden in atherosclerosis. *Circ Res* 2014;114(11):1757-71.
6. Li H, Cybulsky MI, Gimbrone MA, Jr., et al. An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine-regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit aortic endothelium. *Arterioscler Thromb* 1993;13(2):197-204.
7. Liu P, Yu YR, Spencer JA, et al. CX3CR1 deficiency impairs dendritic cell accumulation in arterial intima and reduces atherosclerotic burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(2):243-50.
8. Johnsen SH, Fosse E, Joakimsen O, et al. Monocyte count is a predictor of novel plaque formation: a 7-year follow-up study of 2610 persons without carotid plaque at baseline the Tromso Study. *Stroke* 2005;36(4):715-9.
9. Robbins CS, Hilgendorf I, Weber GF, et al. Local proliferation dominates lesional macrophage accumulation in atherosclerosis. *Nat Med* 2013;19(9):1166-72.
10. Westerterp M, Murphy AJ, Wang M, et al. Deficiency of ATP-binding cassette transporters A1 and G1 in macrophages increases inflammation and accelerates atherosclerosis in mice. *Circ Res* 2013;112(11):1456-65.
11. Stewart CR, Stuart LM, Wilkinson K, et al. CD36 ligands promote sterile inflammation

Angriffspunkt/-bereich	Wirkstoff/Wirkmechanismus
Gefäßwand	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antikörper gegen Zelladhäsionsmoleküle</li> <li>• Aktivierung von Sirtuin-1, ein Enzym, das u.a. anti-inflammatorisch wirkt und die Atherogenese hemmt (<b>SIRT-Aktivatoren</b>)</li> </ul>
Interaktion Gefäßwand/Makrophagen-Monozyten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemmung der 5-Lipoxygenase (5-LO), die in die Oxidation der Arachidonsäure zu (pro-inflammatorischen) Lipidmediatoren involviert ist (<b>5-LO-Inhibitoren</b>)</li> <li>• Hemmung des 5-Lipoxygenase-aktivierenden Proteins (FLAP) (<b>FLAP-Inhibitoren</b>)</li> </ul>
Makrophagen-Monozyten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemmung der Lipoprotein-assoziierten Phospholipase A2 (Lp-PLA<sub>2</sub>), die von Entzündungszellen produziert wird und in die Pathogenese der Atherosklerose involviert ist (<b>Darapladip</b>)</li> <li>• Hemmung der sezernierten Phospholipase A2 (sPLA2) (<b>Varespladip</b>)</li> </ul>
Fettgewebe/Leber	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemmung des Tumornekrosefaktors <math>\alpha</math> (TNF<math>\alpha</math>) (<b>Adalimumab, Infliximab</b>)</li> <li>• Hemmung des Zytokins Interleukin 6 (IL-6) (<b>Tocilizumab</b>)</li> <li>• Antientzündlich wirkende Immunmodulatoren (<b>niedrig dosiertes Methotrexat</b>)</li> </ul>
NLRP3 Inflammasom und IL1 $\beta$ Produktion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemmung des immunreaktion-stimulierenden Proteinkomplexes z.B. durch Colchicin oder Hemmung der Interleukin-1<math>\beta</math> Wirkung (<b>Canakinumab, Anakinra</b>)</li> </ul>

**Tab. 1:** Potenzielle Angriffspunkte im Entzündungsstoffwechsel für anti-atherosklerotische Wirkstoffe<sup>28</sup>.

- through assembly of a Toll-like receptor 4 and 6 heterodimer. *Nat Immunol* 2010;11(2):155-61.
12. Zimmer S, Grebe A, Latz E. Danger signaling in atherosclerosis. *Circ Res* 2015;116(2):323-40.
13. Lundberg AM, Ketelhuth DF, Johansson ME, et al. Toll-like receptor 3 and 4 signalling through the TRIF and TRAM adaptors in haematopoietic cells promotes atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 2013;99(2):364-73.
14. Berliner JA, Leitinger N, Tsimikas S. The role of oxidized phospholipids in atherosclerosis. *J Lipid Res* 2009;50 Suppl:S207-12.
15. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature* 2010;464(7293):1357-61.
16. Tsiantoulas D, Diehl CJ, Witztum JL, et al. B cells and humoral immunity in atherosclerosis. *Circ Res* 2014;114(11):1743-56.
17. Xu Q, Willett J, Marosi M, et al. Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with carotid atherosclerosis. *Lancet* 1993;341:255-59.
18. Miller YI, Choi SH, Wiesner P, et al. Oxidation-specific epitopes are danger-associated molecular patterns recognized by pattern recognition receptors of innate immunity. *Circ Res* 2011;108(2):235-48.
19. Lichtman AH, Binder CJ, Tsimikas S, et al. Adaptive immunity in atherogenesis: new insights and therapeutic approaches. *J Clin Invest* 2013;123(1):27-36.
20. Klingenberg R, Gerdes N, Badeau RM, et al. Depletion of FOXP3+ regulatory T cells promotes hypercholesterolemia and atherosclerosis. *J Clin Invest* 2013;123(3):1323-34.
21. Zhou X, Hansson GK. Detection of B cells and proinflammatory cytokines in atherosclerotic plaques of hypercholesterolaemic apolipoprotein E knockout mice. *Scand J Immunol* 1999;50(1):25-30.
22. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347(20):1557-65.
23. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336(14):973-9.
24. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med* 2012;367(14):1310-20.
25. Ray KK, Cannon CP. The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(8):1425-33.
26. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352(1):20-8.
27. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009;373(9670):1175-82.
28. Ridker PM, Luscher TF. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2014;35(27):1782-91.
29. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, et al. Interleukin-1beta inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J* 2011;162(4):597-605.
30. Ridker PM, Howard CP, Walter V, et al. Effects of interleukin-1beta inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2012;126(23):2739-48.
31. Reiss AB, Rahman MM, Chan ES, et al. Adenosine A2A receptor occupancy stimulates expression of proteins involved in reverse cholesterol transport and inhibits foam cell formation in macrophages. *J Leukoc Biol* 2004;76(3):727-34.
32. de Kleijn DP, Moll FL, Hellings WE, et al. Local atherosclerotic plaques are a source of prognostic biomarkers for adverse cardiovascular events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30(3):612-9.
33. Waller AH, Sanchez-Ross M, Kaluski E, et al. Osteopontin in cardiovascular disease: a potential therapeutic target. *Cardiol Rev* 2010;18(3):125-31.
34. Leitner L, Schuch K, Jurets A, et al. Immunological blockade of adipocyte inflammation caused by increased matrix metalloproteinase-cleaved osteopontin in obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2015;23(4):779-85.
35. Kiefer FW, Zeyda M, Gollinger K, et al. Neutralization of osteopontin inhibits obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Diabetes* 2010;59(4):935-46.