

## Patogenesi “colesterolica” o “infiammatoria” dell’aterosclerosi: dilemma vero o fittizio?

Alberto Notarbartolo

(Ann Ital Med Int 2005; 20: 63-68)

In questo numero di *Annali* Pasqui et al.<sup>1</sup>, hanno presentato una bella rassegna intitolata “I mediatori della risposta immunitaria nell’aterosclerosi” e nell’ultimo numero del 2004 di *Annali* Claudio Blasi<sup>2</sup>, in un’altra rassegna “The role of infectious agents in the pathogenesis of atherosclerosis”, parte dallo stesso presupposto e cioè che l’alterazione dell’endotelio vascolare come prima reazione allo stress indotto da fattori di rischio vari (e ben noti come il fumo, la dislipidemia, l’ipertensione, l’iperglicemia, ecc.) o agenti infettivi quali virus e batteri, sia seguita da una reazione immunitaria che inizia e mantiene un processo infiammatorio responsabile dell’instaurarsi e del mantenimento delle lesioni aterosclerotiche vascolari.

Ogni volta che viene affrontato l’argomento “teoria infiammatoria dell’aterosclerosi” che ha molti sostenitori fra gli immunologi e adesso anche fra gli infettivologi, altri ricercatori e studiosi, soprattutto i lipidologi, ma anche studiosi di metabolismo vi contrappongono la “teoria degenerativa o colesterolica”; in realtà le due teorie tendono a sovrapporsi dato l’ineludibile coinvolgimento dei due processi.

Ma se effettivamente le alterazioni lipoproteiche costituite da prodotti lipidici altamente suscettibili di ossidazione intravasale quali le lipoproteine a bassa densità (LDL) ossidate, sia che provengano direttamente da LDL, o sotto forma di LDL dense e di piccolo diametro dal catabolismo delle lipoproteine a bassissima densità e dei loro *remnants*, contribuiscono in modo notevole a innescare e mantenere il processo infiammatorio aterogenetico, quale è il motivo di questa discordante interpretazione? E quale è lo spunto per questo Editoriale?

Scopo di questo Editoriale è quello di ricordare al medico internista ed al cardiologo quali sono le evidenze scientifiche e come debbano essere trasferite nella pratica clinica per evitare la comparsa dell’evento cardiovascolare (prevenzione primaria) o la sua recidiva (prevenzione secondaria). Questo non è un fatto ovvio, perché nel leg-

gere e meditare sui punti essenziali trattati nella rassegna suddetta ed in tanti altri lavori sull’argomento “risposta immunitaria nell’aterosclerosi” “aterosclerosi malattia infiammatoria”, si rischia di sottovalutare le armi terapeutiche attualmente a nostra disposizione, a favore di più affascinanti effetti pleiotropi dei farmaci abitualmente usati o di interventi con antibiotici o immunosoppressori, nel trattamento dell’aterosclerosi o delle sue complicanze, che mancano di attendibile evidenza scientifica. Esamineremo in successione quali debbano essere i bersagli dei nostri interventi terapeutici, quale modalità di trattamento adottare e che percentuale di risposta in termini di riduzione di rischio cardiovascolare globale possiamo attendere.

Nell’INTERHEART Study, in una metanalisi condotta da Yusuf et al.<sup>3</sup> su centinaia di studi di epidemiologia clinica e di trial di intervento, è stato calcolato che oltre il 90% degli eventi cardiovascolari si verificano a causa di 9 fattori di rischio di cui tre protettivi (Tab. I).

Ebbene se si riesce ad intervenire con i mezzi a nostra disposizione, iniziando precocemente e ottenendo l’aderenza dei pazienti, si può raggiungere una riduzione del rischio assoluto di eventi cardiovascolari ben oltre il 30-35% ottenuto nei singoli trial, con l’obiettivo di una buona qualità della vita persistente nell’anziano e nel vecchio e con il mantenimento di una soddisfacente salute fisica e mentale, fino al momento terminale (nella tabella II sono elencati gli interventi terapeutici e la percentuale di beneficio ottenibile). D’altronde è ben documentato che in pazienti diabetici ad esempio ad alto rischio in quanto microalbuminurici, l’intervento multifattoriale riduce di un ulteriore 25% gli eventi rispetto ai pazienti in “usual care”<sup>4</sup> e che l’intervento contemporaneo sulla riduzione del sale, dei grassi, dei livelli di pressione arteriosa elevata, della colesterolemia e la somministrazione di aspirina, è in grado di ridurre i costi in 10 anni delle spese sanitarie di circa il 35%, anche in soggetti a medio rischio di eventi cardiovascolari<sup>5</sup>. Pertanto lasciando da parte la soppressione del fumo e la normalizzazione della pressione arteriosa che rappresentano due obiettivi irrinunciabili ci focalizzeremo solo sul primo dei tre interventi che so-

Dipartimento di Medicina Clinica e Patologie Emergenti (Direttore: Prof. Alberto Notarbartolo), Università degli Studi di Palermo  
© 2005 CEPI Srl

**TABELLA I. Associazione di fattori di rischio all'infarto miocardico acuto in uomini (prima cifra odds ratio-OR e rischio attribuibile di popolazione-PAR) e donne dopo avere aggiustato i dati per età, sesso e regione geografica.**

Fattore di rischio	OR (IC 99%)	PAR
Fumo	2.86-3.05 (2.36-3.48)	15.8-44.0
Diabete	4.26-2.67 (2.36-5.18)	19.1-10.1
Iperensione	2.95-2.32 (2.12-3.39)	35.8-19.5
Obesità addominale	2.26-2.24 (1.90-2.68)	35.9-32.1
Indice psicosociale	3.49-2.58 (2.11-5.04)	40.0-25.3
Frutta/vegetali	0.58-0.74 (0.48-0.83)	17.8-10.3
Attività fisica	0.48-0.77 (0.39-0.85)	37.3-22.9
Alcool	0.42-0.88 (0.32-0.6)	46.9-10.5
Rapporto ApoB/ApoAI	4.43-3.75 (3.23-5.70)	52.1-53.8

Apo = apolipoproteina; IC = intervallo di confidenza.

Da Yusuf et al.<sup>3</sup>, modificata.

**TABELLA II. Impatto potenziale cumulativo di quattro semplici interventi terapeutici in prevenzione secondaria.**

Trattamento	RRR (%)	Eventi a 2 anni (%)
Nessuno	—	8.0
Aspirina	25	6.0
Betabloccanti	25	4.5
Ipolipemizzanti	30	3.0
ACE-inibitori	25	2.3

La riduzione del rischio relativo (RRR) per i quattro interventi è cumulativamente del 75%.

Da Yusuf et al.<sup>3</sup>, modificata.

no in grado di modificare l'impatto degli altri otto fattori di rischio elencati da Yusuf et al.:

- trattamento della dislipidemia;
- suggerimenti alimentari;
- mantenimento dell'indice di massa corporea ottimale anche attraverso l'attività fisica.

Il primo punto è il più corposo, con più evidenti prove di efficacia e testato in pazienti ad alto rischio associato alla dislipidemia, quali il diabete mellito di tipo 2, l'ipertensione arteriosa, l'insufficienza renale cronica. Nella tabella III sono elencati i trial clinici con statine in cui sono stati trattati sottogruppi di diabetici di tipo 2 con oltre 600 pazienti: nei trial 4S, LIPID e VA-HIT<sup>6-8</sup> erano stati arruolati pazienti con pregressa cardiopatia ischemica, nell'HPS<sup>9</sup> pazienti misti, con cardiopatia ischemica e senza, ma ipertesi e/o diabetici; nell'ASCOT-LLA<sup>10</sup> pazienti ipertesi a rischio moderato senza cardiopatia ischemica. Infine il CARDS<sup>11</sup> è l'unico studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco, condotto in una popolazione di diabetici di tipo 2 senza precedenti cardiovascolari, trattati con atorvastatina 10 mg verso placebo; esso è durato 3 anni e 7 mesi ed è stato fermato per gli evidenti benefici in termini di riduzione di eventi nel gruppo trattato. Nella tabella III sono riportate le statine ed il dosaggio usa-

to, la riduzione del rischio assoluto, il numero di pazienti seguiti (tutti per 5 anni, con eccezione dell'ASCOT-LLA che è stato fermato dopo 3 anni e 2 mesi), il numero di pazienti del sottogruppo dei diabetici e il numero di soggetti da trattare per prevenire un evento (NNT). Dobbiamo anticipare che un NNT si reputa favorevole verso una decisione clinica di trattamento se è < 40, ricordando che l'NNT per l'aspirina in prevenzione secondaria, intervento universalmente accettato, è appunto di poco inferiore a 40. Nel primo studio, il 4S, in cui i pazienti inseriti erano ad altissimo rischio con cardiopatia ischemica pregressa ed elevati livelli basali di LDL (189 mg/dL), l'NNT è stato particolarmente basso, 7 contro 11 ottenuto in tutti i pazienti dello studio trattati con simvastatina, con un beneficio clinico, in termini di riduzione di eventi e della mortalità totale, notevolissimo. Anche negli altri due studi in prevenzione secondaria, LIPID e VA-HIT, gli NNT sono favorevoli nei diabetici come nei rimanenti pazienti; nel LIPID i pazienti erano a rischio basso perché partivano da livelli basali di colesterolo LDL (150 mg/dL); nel VA-HIT il farmaco usato era un fibrato ed i pazienti pur avendo un colesterolo LDL basso (111 mg/dL) erano a rischio assoluto più alto ed ipertrigliceridemicici, con basso colesterolo HDL e con insulino-resistenza. L'NNT ottenuto è altamente significativo (12 vs 23 nell'intero gruppo), dimostrando che i fibrati per la loro peculiare caratteristica di riduzione dei trigliceridi e aumento del colesterolo HDL sono particolarmente indicati nei casi di diabete mellito di tipo 2 senza aumento del colesterolo LDL, che sono i più frequenti nella pratica clinica.

Nello studio HPS, pazienti con diabete e senza pregressa cardiopatia ischemica e bassi livelli basali di colesterolo LDL (127 mg/dL), hanno avuto un notevole beneficio clinico dal trattamento e si è ottenuto un NNT di 31, simile a quello del rimanente gruppo di pazienti non diabetici. L'ASCOT-LLA è un trial in cui i soggetti erano a rischio moderato perché avevano un basso livello basale

TABELLA III. Trial randomizzati controllati con ipolipemizzanti in sottogruppi di pazienti diabetici.

Studio	Popolazione	Farmaco	N. pazienti	N. pazienti diabetici	RRA (%)	NNT*
4S	Pregressa CHD	Simvastatina 20-40 mg	4444	604	14	7 (11)
LIPID	Pregressa CHD	Pravastatina 40 mg	9014	1077	3.6	28 (19)
HPS	Mista	Simvastatina 40 mg	20 536	5963	3.2	31 (31)
ASCOT-LLA	Prevenzione primaria	Atorvastatina 10 mg	10 305	2532	2.7	37 (94)
VA-HIT	Pregressa CHD	Gemfibrozil 1200 mg	2531	769	8.2	12 (23)
CARDS <sup>†</sup>	Prevenzione primaria	Atorvastatina 10 mg	2838	2838	3.01	31

NNT = numero di soggetti da trattare per prevenire un evento per la durata dello studio, che è stata di 5 anni per 4S, LIPID, HPS e VA-HIT; di 3.2 anni per ASCOT-LLA e di 3.7 anni per CARDS; RRA = riduzione del rischio assoluto.

\* indica l'efficacia del trattamento (riduzione di eventi fatali e non fatali di coronaropatia), fra parentesi sono indicati gli NNT ottenuti nell'intera popolazione; † in questo studio arruolati solo diabetici tipo 2.

di colesterolo LDL (131 mg/dL) ma elevati valori medi di colesterolo HDL, pur essendo ipertesi; inoltre la breve durata dello studio (a causa degli evidenti benefici ottenuti) ha dato una riduzione modesta del rischio assoluto (2.7) ed un NNT alto (94) nell'intera popolazione, mentre nei diabetici è risultato più basso (37). I dati cumulativi, pur nella diversità delle popolazioni studiate, e considerando il *bias* legato all'analisi di sottogruppi, sono stati confermati nel CARDS, costruito appositamente con l'endpoint di verificare se in una popolazione di diabetici senza pregressi episodi cardio-cerebrovascolari né di arteriopatia periferica e con i livelli basali di colesterolo LDL (117 mg/dL) tipici di questi pazienti, una statina a basso dosaggio era in grado di ridurre mortalità e morbosità cardiovascolare. Lo studio è stato fermato dopo 3 anni e 7 mesi; ciò malgrado si è verificato un 5% in meno di eventi nei trattati, con una riduzione del rischio assoluto del 3.02% ed un NNT di 31.

Nell'UKPDS<sup>12</sup> il trattamento aggressivo ipoglicemizzante per mantenere per un lunghissimo periodo in buon compenso metabolico diabetici di tipo 2 sia trattati con ipoglicemizzanti orali che con insulina, senza intervenire sulla dislipidemia, non aveva dimostrato riduzione degli eventi fatali e non fatali cardio-cerebrovascolari rispetto ai soggetti in "usual care"; solo nel sottogruppo di pazienti ben controllati per quanto riguarda la pressione arteriosa, si era ottenuta una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari<sup>13</sup>. Tale osservazione contrasta con i risultati ottenuti in diabetici trattati con ipolipemizzanti e con quelli ottenuti nello STENO 2, prima citato<sup>4</sup>.

Evidentemente, nel diabete mellito, tipica malattia con spiccati danno endoteliale e movimento immunitario-infiammatorio e procoagulante, per ridurre gli eventi, bisogna intervenire abbassando sia le LDL che le lipoproteine a bassissima densità – *remnants* che costituiscono la matrice della formazione delle LDL piccole e dense tipiche del diabete mellito e delle ipertrigliceridemie familiari, che insieme alle LDL ossidate costituiscono una della più impor-

tanti fonti di prodotti ossidati e di riduzione dell'ossido nitrico disponibile nell'endotelio della parete vascolare.

In prevenzione primaria la riduzione del colesterolo LDL plasmatico ottenuta con qualsiasi trattamento sia come nello LRC<sup>14</sup> con colestiramina o con statine nei più recenti WOSCOP<sup>15</sup>, AFCAPS/TexCAPS<sup>16</sup>, ASCOT-LLA e HPS in soggetti senza pregressa cardiopatia ischemica, o il riequilibrio della dislipidemia come nello HHS<sup>17</sup> della fine degli anni '80 con gemfibrozil in soggetti sani finlandesi o più recentemente nel CARDS con atorvastatina, sono fondamentali nel ridurre il carico aterogeno negli anni (Tab. IV).

Dall'esame della tabella si può notare come l'NNT proiettato in soggetti di 65 anni trattati persistentemente con ipolipemizzanti fino ad 80 anni, si riduce nettamente con l'aumentare del rischio cardiovascolare globale basale; tuttavia il dato è estremamente favorevole anche in soggetti con un rischio cardiovascolare moderato e cioè del 10%. È verosimile che il "carico aterogeno" in soggetti anziani ma senza pregressi eventi, si possa ridurre in modo vistoso, se teniamo bassi i livelli di lipidi; ricordiamo che nell'HPS, ASCOT e CARDS erano stati trattati cumulativamente migliaia di soggetti ultrasessantenni.

Dopo avere esaminato due condizioni in cui i processi immuno-infiammatori arteriosi sono prevalenti (il diabete mellito e l'invecchiamento) ci sembra opportuno prendere in esame il processo di formazione, attivazione e

TABELLA IV. Ipolipemizzanti in prevenzione primaria.

Rischio basale di coronaropatia a 10 anni (%)	Eventi di coronaropatia* fatali e non fatali NNT
10	10
20	5
30	3
40	1-2

\* in soggetti di 65 anni trattati fino all'età di 80 anni con una persistente riduzione del colesterolo LDL di 60 mg (circa 30%) rispetto ai valori basali.

rottura della placca, che costituisce il momento culminante del processo infiammatorio aterogeno.

Se si esaminano le tabelle V e VI in cui sono riassunti i risultati di gran parte degli studi di progressione/regressione della placca condotti nell'ultimo ventennio si nota come ogni trattamento ipolipemizzante indipendentemente dal farmaco usato o una dieta quasi vegetariana con abolizione del fumo e notevole attività fisica (come nel Lifestyle Heart Trial<sup>18</sup>, non incluso nelle tabelle perché studio unicamente dietetico), o anche un intervento di riduzione del colesterolo LDL con il bypass ileale (studio POSCH)<sup>19</sup> sia in grado di arrestare la progressione e spesso indurre una regressione delle placche arteriose. Si è citato l'effetto pleiotropo delle statine con riduzione delle citochine presenti nella placca, dell'infiammazione e quindi dell'effetto degli enzimi litici sul cappuccio fibroso. Ma è ben evidente da quanto qui presentato che la regressione è indot-

ta da qualsiasi meccanismo che riduce il colesterolo LDL circolante; d'altronde l'effetto pleiotropo delle statine, che è ben documentato, induce regressione solo se si accompagna a riduzione cospicua della colesterolemia. A tal proposito si veda lo studio ALLHAT-LLT<sup>20</sup> in cui con la somministrazione di pravastatina si è ottenuta una riduzione del rischio relativo solo dell'11% perché come si sa anche pazienti nel braccio di confronto assumevano statine, e il gruppo trattato ha avuto una compliance bassa: per tali motivi alla fine dello studio la differenza percentuale di colesterolo LDL tra i due gruppi era modesta e non significativa e non c'è stata riduzione di eventi nel gruppo trattato. Ci sono altre osservazioni che rendono valido il concetto che l'effetto pleiotropo sia correlato all'entità della riduzione del colesterolo LDL. Ad esempio Poli e Catapano<sup>21</sup> fanno notare come nell'HPS i soggetti in cui la riduzione con simvastatina aveva portato il colesterolo

**TABELLA V. Studi di progressione/regressione dell'aterosclerosi: effetto della terapia con statine.**

Studio	N. pazienti	Follow-up (anni)	Variazione colesterolo totale (%)	Variazione colesterolo LDL (%)	p*
FATS, 1990	146	2.5	-33 <sup>†</sup> - 23 <sup>§</sup>	-46 <sup>†</sup> -32 <sup>§</sup>	0.005
SCORE, 1990	72	2.0	-31	-39	0.039
MARS, 1993	123	2.0	-32	-38	0.005
HARP, 1994	79	2.5	-28	-35	NS
CCAIT, 1994	331	2.0	-21	-29	0.003
MAAS, 1994	381	4.0	-23	-31	0.006
PLAC-1, 1995	408	3.0	-19	-28	0.04
ACAPS	460	3.0	-20	-28	-
	459		-1	-1	

\* progressione delle lesioni coronariche riferita alla variazione percentuale della stenosi nella zona di diametro vascolare minimo nei trattati vs placebo; <sup>†</sup> lovastatina + colestipolo; <sup>§</sup> niacina + colestipolo.

**TABELLA VI. Farmaci ipolipemizzanti e regressione dell'aterosclerosi. Studi angiografici in corso di trattamento con colestipolo (C), colestiramina (CO), fibrati (F), niacina (N), bezafibrato (B), gemfibrozil (G), dieta e bypass ileale e parziale (PIB).**

Studio	Durata (anni)	Trattamento	N. pazienti	Colesterolo totale basale (mg/dL)	Variazione colesterolo LDL (%)	Variazione colesterolo HDL (%)
CLASS I	2	Dieta	82	243	-5	-2
		C + N	80	246	-43	+37
CLASS II	4	Dieta	47	244	-6	-2
		C + N	53	240	-40	+37
POSCH	9.7	Dieta	417	251	-7	-1
		PIB	421	251	-42	-5
FATS	2.5	Dieta	46	263	-7	-6
		C + N	36	271	-32	+41
STARS	3.25	Dieta	26	278	-16	0
		Dieta + CO	24	288	-36	-4
BECAIT	5	Dieta	39	267	-2	-1
		Dieta + B	42	266	-4	+9
LOCAT	2.7	Dieta	198	202	-5	-7
		Dieta + G	197	199	-5	+21

LDL a 100 mg/dL, avevano lo stesso numero di eventi maggiori cardiovascolari dei soggetti con placebo con valori basali di 100 mg/dL e cioè il 22%. Questa osservazione parla contro un contributo significativo in questo trial degli effetti non lipidici delle statine all'azione protettiva nei confronti degli eventi cardiovascolari. Quindi l'effetto pleiotropo e cioè la riduzione di citochine marker infiammatori, e l'aumento della disponibilità di ossido nitrico riscontrati con statine dipende dall'entità del colesterolo che si deposita nella parete arteriosa e che è ridotta. Gli studi angiografici di progressione/regressione hanno recentemente avuto una controprova dai trial mediante ultrasonografia intracoronarica che è in grado di visualizzare la placca e la sua morfologia; essi hanno evidenziato la possibilità di arrestare la progressione dell'ateroma ed indurre la regressione in pazienti ad alto rischio, in prevenzione secondaria. Nello studio REVERSAL<sup>22</sup>, alte dosi di atorvastatina (80 mg) erano in grado, riducendo il colesterolo LDL a valori medi di 79 mg/dL dopo 18 mesi di trattamento, di ottenere una variazione del volume totale dell'ateroma e della percentuale di ostruzione, mentre nei soggetti trattati con 40 mg di pravastatina, in cui i valori finali ottenuti di colesterolo LDL erano di 110 mg/dL, si manteneva una moderata benché minima progressione del volume dell'ateroma. I dati del PROVE-IT<sup>23</sup> in cui gli stessi regimi terapeutici attuati nel REVERSAL sono stati applicati a 4000 pazienti con sindrome coronarica acuta, hanno mostrato una significativa ulteriore riduzione degli eventi cardiovascolari nei trattati aggressivamente con 80 mg di atorvastatina. Ciò indicherebbe che la riduzione dell'ateroma indotta dal calo drammatico delle LDL circolanti è la chiave per ridurre il rischio cardiovascolare in modo persistente in soggetti ad alto rischio con peggiori eventi cardiovascolari. I dati del REVERSAL sono dunque particolarmente indicativi perché condotti mediante ultrasonografia intracoronarica da Nissen et al. e confermano quanto visto precedentemente negli studi angiografici, e cioè che la placca riduce la sua attività proinfiammatoria e procoagulante se il tasso di LDL ossidate diminuisce al suo interno.

Il secondo tipo di intervento, riguarda la possibilità di aumentare i livelli di HDL circolanti, in modo da favorire il trasporto inverso del colesterolo dalle pareti vascolari alla bile e poi la sua eliminazione, riducendo così la componente infiammatoria ed innescando la disattivazione delle placche. In alcuni studi clinici condotti con fibrati, ad esempio il già citato VA-HIT o con acido nicotico come l'antico Coronary Drug Project<sup>24</sup> che per primo negli anni '70 dimostrò in 12 anni di trattamento una riduzione degli eventi cardiovascolari, l'aumento del colesterolo HDL era correlato al risultato clinico; e così in

alcuni studi di regressione angiografici già citati. Recentemente la somministrazione di un HDL mimetico, l'Apo AI Milano di Sirtori e Franceschini, ha dimostrato una rapida e netta regressione dell'aterosclerosi coronarica in pazienti con sindrome coronarica acuta<sup>25</sup>.

In conclusione ci sono alcuni fattori di rischio incontrollabili quali lo stress o la predisposizione genetica, altri poco conosciuti o ancora nel limbo (omocisteina, lipoproteina-a, ecc.); ma le considerazioni fatte in questa sede ci indicano una strada da percorrere che non preclude future acquisizioni scientifiche e terapeutiche con il chiarimento ulteriore dei momenti aterogenetici, ma che ci sembra aderente alle indicazioni della letteratura per una buona pratica clinica.

### Bibliografia

1. Pasqui AL, Bova G, Maggesi S, Auteri A. I mediatori della risposta immunitaria nell'aterosclerosi. *Ann Ital Med Int* 2005; 20: 81-9.
2. Blasi C. The role of the infectious agents in the pathogenesis and evolution of atherosclerosis. *Ann Ital Med Int* 2004; 19: 249-61.
3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al, on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.
4. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-93.
5. Murray CJ, Laner JA, Hutubessy RC, et al. Effectiveness and cost of interventions to lower systolic blood pressure and cholesterol; a global and regional analysis on reduction of cardiovascular-disease risk. *Lancet* 2003; 361: 717-25.
6. 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: 1383-9.
7. The 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.
8. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-8.
9. 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.
10. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. 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.
11. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al, on behalf of the CARDS Investigators. 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: 685-96.
12. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive

- blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
13. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
  14. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 351-64.
  15. Shepard J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
  16. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. 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.
  17. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237-45.
  18. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet* 1990; 336: 129-33.
  19. Buchwald H, Hunter DW, Tuna N, et al. Myocardial infarction and percent arteriographic stenosis of culprit lesion: report from the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *Atherosclerosis* 1998; 138: 391-401.
  20. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 2998-3007.
  21. Poli A, Catapano A. Heart Protection Study. [letter] *Lancet* 2003; 361: 528.
  22. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. REVERSAL Investigators. *JAMA* 2004; 291: 1071-80.
  23. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes, for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504.
  24. Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975; 231: 360-81.
  25. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2292-300.