

STATINE DA SOLE O ASSOCIATE AD EZETIMIBE? DUBBI E CERTEZZE DOPO LO STUDIO ENHANCE

F. Prati

U.O.C. Cardiologia II
Azienda Ospedaliera San Giovanni - Addolorata, Roma.

È a tutti noto che alcuni effetti collaterali delle statine sono in funzione della potenza e del dosaggio delle molecole ^{1,2}. La possibilità di raggiungere il target terapeutico (valutato come riduzione del colesterolo LDL) con dosi minori di statine mediante l'impiego di un farmaco che riduce l'assunzione del colesterolo, rappresenta indubbiamente una scelta razionale.

Per queste ragioni lo studio ENHANCE ³ era atteso con una certa impazienza. Il trial valutava, nei soggetti con ipercolesterolemia familiare, l'efficacia dell'associazione ipolipemizzante tra una statina di prima generazione (la simvastatina al dosaggio di 80 mg) e l'ezetimibe, un composto che inibisce l'assorbimento del colesterolo legandosi alla proteina niemannpick C1-like.

In linea con molti studi di recente pubblicazione, nell'ENHANCE è stato impiegato come end-point principale un surrogato clinico; l'ispessimento dell'intima più media carotidea (intimal-media thickness, IMT). Obiettivo dello studio randomizzato era valutare se, a 2 anni dall'arruolamento, l'associazione tra simvastatina 80 mg + ezetimibe fosse in grado di rallentare la progressione dell'IMT carotideo rispetto al gruppo di controllo, in cui veniva impiegata solo la statina allo stesso dosaggio (simvastatina 80 mg).

La variazione dell'IMT è stata pari a 0.0058 ± 0.0037 mm nel gruppo trattato con sola statina e dello 0.0111 ± 0.0038 mm nel gruppo che prevedeva l'impiego di ezetimibe. La differenza non era significativa ($P=0.29$), analogamente alle altre variabili secondarie, relative anch'esse alla valutazione IMT nei distretti carotideo e femorale. In particolare, la regressione dell'IMT si è verificata nel 44.4% e 45.3% dei pazienti nei due gruppi ($P=NS$), mentre la formazione di nuove placche aterosclerotiche (diagnosticamente in presenza di un IMT >1.4 mm) si sono osservate nell'8.8% e 4.7% dei casi nei due gruppi ($P=0.20$).

È interessante osservare che il dato negativo sulla progressione dell'aterosclerosi si accompagnava ad un marcato miglioramento del profilo lipidico,

con una colesterolemia LDL ridottasi del 55.6%, contro il 39.1% del gruppo di controllo. Analogamente al colesterolo LDL, anche gli indici di infiammazione espressi dalla PCR sono migliorati in modo sensibile nel gruppo con ezetimibe (riduzione della PCR del 47% contro il 29%). Unico dato che potrebbe assumere una certa rilevanza in uno studio di progressione-regressione è che l'associazione non ha comportato una significativa riduzione dell'HDL rispetto al gruppo di controllo, anche se in valore assoluto il colesterolo HDL è sceso in modo non trascurabile (10%). I risultati dell'ENHANCE sono stati abbastanza sorprendenti. Abbiamo osservato negli ultimi anni un certo parallelismo tra l'azione ipolipemizzante ed antinfiammatoria delle statine, la loro capacità di arrestare la progressione dell'aterosclerosi e, da ultimo, il beneficio clinico.

Si aprono inevitabilmente degli spunti di riflessione sul ruolo dell'ezetimibe in associazione alle statine e, più in generale, sul ruolo degli studi di progressione-regressione dell'aterosclerosi, sempre più spesso impiegati come surrogati clinici.

Le tecniche di imaging per studiare le variazioni dell'aterosclerosi

Distretto carotideo: valutazione dello spessore intima-media mediante ecografia

La diffusione dell'ecografia carotidea è in parte scaturita dalla necessità di individuare nell'aterosclerosi un nuovo indicatore pre-clinico della cardiopatia ischemica. Si tratta di una tecnica non invasiva che consente di quantificare l'aterosclerosi nelle fasi iniziali e di studiarne le variazioni nel tempo ⁴⁻⁶. L'immagine ultrasonografica della parete arteriosa è caratterizzata dalla presenza di una coppia di linee ecogene parallele che delimitano uno spazio anecogeno, che corrisponde allo strato medio; la linea interna è costituita dall'intima, che è più regolare, liscia e sottile rispetto alla linea esterna formata dall'avventizia. La distanza tra le due linee ecogene rappresenta lo spessore del complesso intima-media dell'arteria (IMT) (Fig. 1). Tale spessore è un indicatore precoce di aterosclerosi e l'interesse clinico nei suoi confronti è cresciuto dopo la recente dimostrazione che esso rappresenta un predittore di eventi cardiovascolari nella popolazione generale. Infatti, i dati degli studi epidemiologici e clinici hanno indotto l'American Heart Association ad affermare che nella valutazione del rischio cardiovascolare in soggetti asintomatici oltre i 45 anni, la misurazione dell'IMT può fornire informazioni aggiuntive rispetto ai fattori di rischio tradizionali. Recenti pubblicazioni hanno definito i limiti di normalità dell'IMT. L'ispessimento del complesso intima-media compreso tra 0.9 e 1.2 mm è espressione di patologia carotidea. L'età, la superficie corporea, la colesterolemia, la pressione arteriosa, la glicemia ed il fumo sono elementi che influenzano l'IMT.

È curioso osservare che lo spessore IMT si sia affermato come indice di aterosclerosi nonostante non sia in grado di separare l'intima dalla media. Quest'ultima non è coinvolta nel processo dell'aterosclerosi e, in presenza di placche aterosclerotiche, tende addirittura ad assottigliarsi, come dimostrato con chiarezza nel distretto coronarico ⁷. Nonostante queste obiezioni, la tecnica è supportata da robusti studi di validazione autoptici.

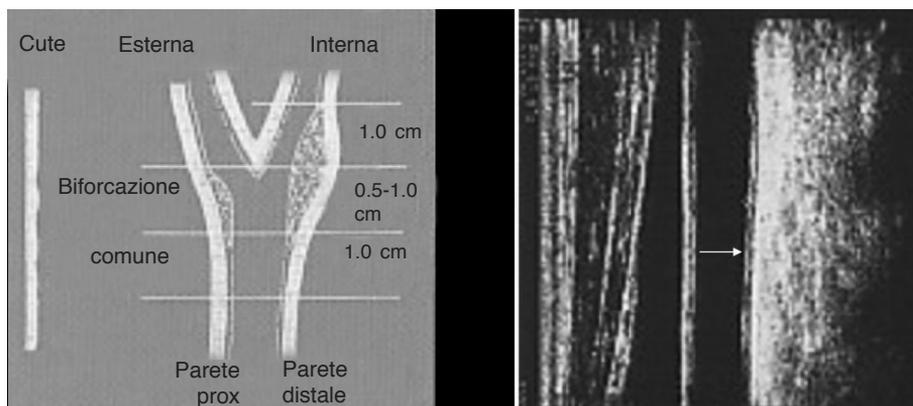


Fig. 1. Applicazione dell'ecografia carotidea per studi di progressione-regressione dell'aterosclerosi. L'immagine ecografica a destra mostra un ispessimento di grado lieve del complesso intima-media della carotide comune (freccia). Il riquadro a sinistra delucidava la tecnica per ottenere misurazioni ecografiche dell'intima-media a livello della carotide comune, della biforcazione e della carotide interna.

Distretto coronario: angiografia ed ecografia intravascolare

La coronarografia può ancora essere considerata il 'gold standard' nello studio dell'aterosclerosi. Ha il vantaggio di studiare l'albero coronarico nel suo insieme e di individuare anche le lesioni che progrediscono maggiormente (poiché si instabilizzano), causando talvolta stenosi sub-occlusive od ostruttive⁸. Ha come limite principale la mancata visualizzazione delle strutture poste esternamente: la placca aterosclerotica e l'avventizia. Il fenomeno del rimodellamento coronarico rende particolarmente difficile impiegare una tecnica luminale come l'angiografia per studiare le variazioni delle dimensioni della placca aterosclerotica. In alcuni casi, in risposta al formarsi della placca aterosclerotica, la tunica media si assottiglia e si estroflette, determinando un aumento dell'area avventiziale. In altri casi si può osservare invece il comportamento opposto, caratterizzato dalla riduzione dell'area delimitata dall'avventizia. Come dimostrato dallo studio ASTEROID⁹, sulla progressione-regressione dell'aterosclerosi in risposta alla rosuvastatina, è possibile ottenere una riduzione della placca, con conseguente diminuzione dell'area esterna avventiziale, senza tuttavia indurre variazioni luminali. In tali circostanze le variazioni della placca aterosclerotica non possono essere rilevate dall'angiografia.

Le limitazioni inerenti l'impiego di una metodica luminale come l'angiografia vengono superate dall'ecografia intracoronarica (IVUS). L'IVUS consente infatti lo studio del lume e dell'aterosclerosi e permette la valutazione della composizione della placca, rilevando placche ipoecogene a contenuto prevalentemente lipidico, oppure a componente fibrosa o calcifica. In studi di progressione-regressione dell'aterosclerosi, l'IVUS permette quindi di correlare le eventuali variazioni volumetriche della placca alla composizione della stessa.

La variazione seriata dell'aterosclerosi è un surrogato clinico?

Negli ultimi anni abbiamo assistito alla pubblicazione di numerosi studi sulla variazione dell'aterosclerosi in risposta al trattamento farmacologico. L'IMT carotideo è stato impiegato per studiare l'aterosclerosi nelle fasi precoci della stessa ^{4,6}, mentre l'IVUS, preferito all'angiografia nel distretto coronarico, veniva utilizzato per studi seriati in pazienti con aterosclerosi più avanzata ^{9,10}.

A tal proposito va effettuata una considerazione di ordine statistico. Negli studi multicentrici randomizzati, che impiegano come end-points principali eventi cardiovascolari maggiori, tra cui la mortalità ed il re-infarto, le differenze sul tasso degli eventi osservabili nei gruppi di trattamento, richiedono campioni molto numerosi e follow-up lunghi, per provare l'efficacia o la superiorità di un farmaco rispetto ad un altro. Si può genericamente ipotizzare che per dimostrare una differenza statisticamente significativa nel tasso di eventi vascolari, quali la morte cardiaca, l'infarto o l'ictus, sia necessario studiare 5000 pazienti per 5 anni. Ricorrendo a studi IVUS di progressione-regressione, si possono ottenere end-points ultrasonografici attendibili entro 18-24 mesi in popolazioni decisamente più contenute; potremmo dire inferiori per un ordine di grandezza. In altri termini, la variazione della placca aterosclerotica rilevata negli studi di progressione-regressione si va affermando come un surrogato di end-points clinici, sicuramente più difficili da ottenere.

È questo un approccio corretto?

La valutazione dell'aterosclerosi nel distretto carotideo si è dimostrata un importante surrogato di eventi clinici. La dimostrazione più esaustiva è stata offerta da O'Leary e coll, che hanno sottoposto ad ecografia carotidea 4476 soggetti senza cardiopatia ischemica e ne hanno valutato l'incidenza di infarto ed ictus a 6.2 anni. Dal confronto tra i quintili con valori massimi e minimi di ispessimento intima-media emergeva un rischio relativo di infarto od ictus pari a 3.7 ¹¹.

Questi risultati sono in linea con quelli precedentemente ottenuti nel Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study ¹², effettuato su 1288 finlandesi, che aveva evidenziato come l'incremento dell'IMT ad un anno fosse associato ad un aumento del rischio di eventi coronarici acuti. In particolare ogni millimetro di incremento dell'ispessimento mio-intimale si accompagnava ad un aumento del rischio coronarico di 2.1 volte.

Se è lecito affermare che l'entità dell'IMT carotideo individua soggetti a maggior rischio cardiovascolare, va tuttavia sottolineato che non è ancora noto se rallentare la progressione della patologia carotidea significhi ridurre il rischio di eventi cardiaci. Non si è ancora in possesso di un dato così importante poiché, pur avendo a disposizione un numero consistente di studi di progressione-regressione dell'IMT, questi ultimi possiedono dei follow-up troppo brevi, limitati ai pochi anni richiesti dallo studio. Ottenere queste informazioni è estremamente difficile e richiede molto tempo: ad esempio gli studi che hanno correlato lo spessore dell'IMT al rischio di eventi cardiovascolari hanno richiesto un intervallo di tempo compreso tra i 5 ed i 12 anni, dall'inizio del trial alla pubblicazione. Studi che correlino le variazioni del IMT al rischio di eventi necessitano di un intervallo di tempo ancora superiore ¹³. L'unico dato a disposizione è stato fornito da Hodis et al ¹⁴; gli autori hanno analizzato

una popolazione di 146 pazienti con cardiopatia ischemica ed hanno notato, in 8 anni di osservazione, che un incremento di IMT pari a 0.03 mm si accompagna ad un aumento del rischio di eventi cardiovascolari pari a 2.2.

Nello sforzo di chiarire se le variazioni dell'IMT carotideo possano essere un surrogato clinico, è bene valutare un secondo elemento: la correlazione tra l'estensione dell'aterosclerosi nei distretti carotideo e coronarico.

Sebbene l'aterosclerosi rappresenti una malattia sistemica, localizzata in più punti, l'estensione della malattia varia a seconda del distretto interessato. Dati autoptici di Pasterkamp¹⁵ indicano che l'estensione dell'aterosclerosi carotidea è 5 volte maggiore rispetto a quanto osservabile nel distretto coronarico e 3 volte in più rispetto alla localizzazione femorale. Si hanno a disposizione ben 33 studi di confronto tra l'aterosclerosi carotidea e coronarica, valutate entrambe mediante tecniche di imaging (ecografia per le carotidi ed angiografia per le coronarie).

La maggior parte degli studi, in tutto 30, ha evidenziato una correlazione positiva, sebbene piuttosto debole (R compreso tra 0.3-0.4), confermando nel complesso quanto emerso da studi autoptici.

La tecnica IVUS è invasiva e va necessariamente impiegata in studi seriati di prevenzione secondaria e su popolazioni meno numerose rispetto a quelle degli studi con ecografia carotidea. Analogamente allo studio carotideo dell'IMT, la tecnica IVUS non è in grado di chiarire se esista una relazione tra regressione della placca ed eventi clinici coronarici.

Evidenze della relazione tra regressione dell'aterosclerosi coronarica e beneficio clinico: il ruolo dell'angiografia

Nonostante si faccia molto uso della valutazione seriata dell'IMT per definire l'efficacia di un farmaco, va ammesso che le evidenze che legano questa tecnica alla prognosi non sono sufficienti. Manca infatti, come ricordato precedentemente, uno studio con adeguato follow-up, che possa evidenziare una relazione tra l'arresto della progressione (o la regressione) dell'IMT e gli eventi cardiovascolari.

Spostando l'attenzione verso il circolo coronarico, si può invece affermare che esistano delle prove abbastanza evidenti dell'esistenza di uno stretto rapporto tra l'arresto della progressione della placca aterosclerotica e la riduzione degli eventi cardiaci. Il dato è indubbiamente più facile da ottenere, se si considera che si tratta di valutazioni prevalentemente effettuate in soggetti con diagnosi di cardiopatia ischemica, e pertanto a maggiore rischio di eventi cardiaci importanti.

Curiosamente, è dagli studi angiografici, e non IVUS, che può scaturire questa conclusione. Fondamentalmente per due motivi: una prima ragione è che l'angiografia è più semplice e conseguentemente può essere impiegata su popolazioni più numerose; un secondo motivo è che, come già ricordato, consente di studiare tutti i restringimenti dell'albero coronarico; non possono pertanto sfuggire alla valutazione seriata anche quei rari restringimenti che, complicandosi, generano stenosi molto importanti e, talvolta, eventi infartuali.

Si hanno a disposizione 6 studi di progressione-regressione angiografica dell'aterosclerosi coronarica, condotti confrontando le statine al placebo. Que-

sti hanno documentato una riduzione della progressione di circa il 50%. La progressione era infatti osservabile in circa l'1% nei soggetti con placebo vs. lo 0.5% nei pazienti in terapia con statine ⁷. In tutti la riduzione degli eventi cardiovascolari era altamente significativa, attestandosi intorno al 27% come valore medio.

Il gruppo di Brown ha analizzato gli eventi cardiovascolari verificatisi in uno studio di meta-analisi che raggruppava i dati di 3 studi di progressione-regressione. Come si evince dalla figura 2, nei soggetti senza eventi cardiovascolari la progressione dell'aterosclerosi, alla valutazione angiografica quantitativa, era significativamente inferiore. Questo trend si osservava sia nei soggetti in trattamento con statine, che in quelli che erano stati randomizzati a placebo.

Infine, esistono evidenze indirette che legano l'arresto della progressione dell'aterosclerosi coronarica ad un beneficio clinico. Sia studi angiografici che IVUS dimostrano in modo inequivocabile che ridurre in modo marcato la colesterolemia LDL comporta un arresto della progressione dell'aterosclerosi. Ad un'analisi multi-variata che raggruppava studi IVUS, la riduzione del colesterolo LDL e l'incremento del colesterolo HDL sono risultate le due variabili indipendenti in grado di predire l'arresto della progressione. È altrettanto noto che l'abbassamento della colesterolemia LDL si accompagna ad un marcato beneficio clinico, come documentato da studi di confronto tra statine di nuova generazione a marcata azione ipolipemizzante con farmaci di prima generazione. Consideriamo le conclusioni degli studi PROVE-IT ¹⁶ e REVERSAL ¹⁰, ambedue sul confronto tra atorvastatina 80 mg e pravastatina 40 mg. I due trial avevano disegni ed obiettivi diversi, avendo il primo un end-point di tipo clinico ed il secondo di progressione dell'aterosclerosi. Gli studi andarono nella stessa direzione, dimostrando che ridurre il colesterolo LDL a valori molto bassi con una statina più potente comporta un beneficio clinico, che in parte può essere dovuto all'arresto della progressione della malattia aterosclerotica. Questo parallelismo tra clinica e variazioni dell'aterosclerosi è riemerso più

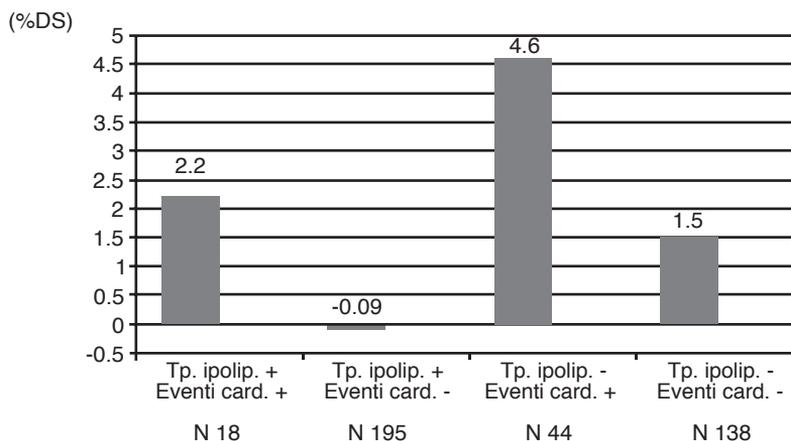


Fig. 2. Variazione media della percentuale di stenosi (per paziente).

recentemente da due studi sull'impiego del torcetrapib, un farmaco che agisce sul metabolismo del HDL. Gli studi ILLUSTRATE¹⁷ ed ILLUMINATE¹⁸ hanno confrontato il ruolo del farmaco in aggiunta ad 80 mg di atorvastatina, il primo per valutarne l'efficacia clinica, il secondo la progressione dell'aterosclerosi. I risultati sono stati deludenti in entrambi gli studi, facendo notare, in linea con quanto emerso dagli studi PROVE-IT¹⁶ e REVERSAL¹⁰, che la regressione dell'aterosclerosi coronarica valutata dall'IVUS è un buon surrogato clinico e che gli eventi cardiovascolari, l'entità del miglioramento del profilo lipidico e le variazioni della placca aterosclerotica sono tre elementi che vanno di pari passo.

Confronto tra l'ENHANCE e gli altri studi di progressione-regressione del IMT nel distretto carotideo

Negli ultimi anni sono stati pubblicati due studi randomizzati sulle variazioni dell'IMT nel distretto carotideo in risposta all'impiego di atorvastatina (80 mg/die). Lo studio ARBITER¹⁹ ha confrontato atorvastatina (80 mg/die) con pravastatina (40 mg/die) in una popolazione di 161 pazienti con indicazione al trattamento ipolipemizzante. A 12 mesi si è osservata una riduzione del colesterolo LDL più marcata nel gruppo con atorvastatina (76 mg/dl vs 110 mg/dl rispettivamente) ($P < 0.01$). In linea con l'azione ipolipemizzante più intensa, i soggetti in trattamento con atorvastatina presentavano una regressione dello spessore carotideo medio-intimale, non rilevabile nel gruppo di confronto.

Lo studio Atorvastatin vs. Simvastatin on Atherosclerosis Progression trial (ASAP)²⁰ ha invece valutato l'effetto delle statine nei soggetti con ipercolesterolemia familiare. Dopo due anni di trattamento con atorvastatina ad alte dosi (80 mg/die) si è osservata una riduzione significativa dello spessore carotideo medio-intimale, non registrata nei soggetti trattati con simvastatina 40 mg/die.

Più recentemente, lo studio METEOR⁶ ha valutato l'efficacia della rosuvastatina 40 mg sulle variazioni dell'IMT. Il trial ha incluso 876 soggetti asintomatici ed ipercolesterolemici, con un basso rischio di cardiopatia ischemica e segni precoci di aterosclerosi, come evidenziato da un IMT compreso tra 1.2 e 3.5 mm. Nei soggetti in trattamento con rosuvastatina 40 mg si è verificato un calo dell'IMT, pari allo 0.0014 mm/anno, mentre il placebo si accompagnava ad un incremento pari allo 0.0131 ($P < 0.0001$).

C'è da chiedersi perché lo studio ENHANCE³ non sia andato nella stessa direzione degli studi già citati.

Una prima osservazione da fare è che nell'ENHANCE³ era consentito il pre-trattamento con statine, un elemento che potrebbe avere influito negativamente sui risultati. Il basso valore basale dell'IMT è da imputare al pre-trattamento con le statine; non a caso il valore medio basale dell'IMT nell'ENHANCE era di circa 0.70 mm, di gran lunga inferiore rispetto a quanto osservato nell'ASAP. Lo studio in oggetto si è pertanto limitato a studiare le variazioni dell'aterosclerosi in una fase molto precoce della malattia.

È verosimile che il processo di instabilizzazione della placca aterosclerotica si verifichi per valori di IMT superiori a 0.8 mm¹³ e che pertanto sia

molto difficile osservare un benefico clinico, e forse di regressione della placca, nei casi in cui l'ispessimento carotideo sia contenuto, come nel caso dell'ENHANCE.

Inoltre, l'uso antecedente di statine potrebbe avere impedito la regressione dell'aterosclerosi, che potrebbe limitarsi ai primi anni dall'impiego dei farmaci e verificarsi solo in una finestra temporale relativamente breve.

Insospettisce il dato che nel gruppo con sola simvastatina 80 mg, dell'ENHANCE, si sia osservata una progressione del IMT ad 1 anno pari a 0.0029, un valore di 6 volte inferiore rispetto a quanto osservato nel gruppo simvastatina 40 mg dell'ASAP (incremento dello 0.018 mm). Inoltre, nello studio ASAP Extension ²¹, che valutava l'impiego dell'atorvastatina 80 mg al di fuori dei due anni previsti dal trial, il farmaco non era più in grado di far regredire l'aterosclerosi, ma si limitava a ridurre la progressione.

Riflessioni finali

Nonostante gli studi sulle variazioni dell'aterosclerosi carotidea vengano utilizzati sempre più frequentemente, non possono sostituirsi ai trials clinici. Per questo motivo l'ENHANCE non può rappresentare un verdetto sull'impiego dell'associazione simvastatina + ezetimibe.

Due elementi di ordine metodologico possono aver condizionato i risultati dello studio. Il primo, consiste nell'impiego della tecnica ultrasonografica carotidea, invece di quella coronarica. Nonostante l'entità dell'IMT carotideo, valutato con ecografia, in individui soggetti a maggior rischio cardiovascolare, non si possiede una chiara dimostrazione che la riduzione di questo parametro, ottenibile mediante statine, riduca gli eventi cardiovascolari. Il secondo fattore che può aver contribuito a generare un risultato negativo risiede nell'alta percentuale di pre-trattamento con statine, un elemento che avrebbe limitato l'estensione dell'aterosclerosi basale.

Credo che, sia in prevenzione primaria che secondaria, ci si debba attenere a quanto suggerito dalle linee guida, nell'intento di portare a regime la colesterolemia LDL. L'associazione simvastatina + ezetimibe può rimanere un valido strumento, in attesa che lo studio IMPROVE-IT faccia luce sull'argomento.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495-1504
- 2) Grundy SM. Promise of low-density lipoprotein lowering therapy for primary and secondary prevention. *Circulation* 2008; 117:569-573
- 3) Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESG, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358:1431-43
- 4) O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 1992; 23:1752-60
- 5) Jukema JW, Bruschke AV, van Boven AJ, et al. Effects of lipid lowering by pra-

- vastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The REGression GRowth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995; 91:2528-40
- 6) *Crouse III JR, Raichlen JS, Riley WA, et al for the METEOR Study Group.* Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis. The METEOR Trial. *JAMA* 2007; 297:1344-53
 - 7) *Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al.* Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316:1371-75
 - 8) *Brown BG, Zhao XQ.* Is intravascular ultrasound the gold standard surrogate for clinically relevant atherosclerosis progression? *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:933-938
 - 9) *Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al.* Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295:1556-65
 - 10) *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. *JAMA* 2004; 291:1071-80
 - 11) *O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group.* Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999; 340:14-22
 - 12) *Salonen R, Salonen JT.* Carotid atherosclerosis in relation to systolic and diastolic blood pressure. Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Ann Med* 1991; 23:23-27
 - 13) *Bots ML, Baldassarre D, Simon A, et al.* Carotid intima-media thickness and coronary atherosclerosis: weak or strong relations? *Eur Heart J* 2007; 28:398-406
 - 14) *Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al.* The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128:262-269
 - 15) *Pasterkamp G, Schoneveld AH, van Wolferen W, et al.* The impact of atherosclerotic arterial remodelling on percentage of luminal stenosis varies widely within the arterial system. A post-mortem study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:3057-63
 - 16) *Ridker P, Cannon CP, Morrow D, et al. for the PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE-IT - TIMI 22) Investigators.* C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352:20-28
 - 17) *Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, et al for the ILLUSTRATE Investigators.* Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2007; 356:1304-16
 - 18) *Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. for the ILLUMINATE Investigators.* Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357:2109-22
 - 19) *Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, et al.* ARBITER: ARterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 2002; 106:2055-60
 - 20) *Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, et al.* Effect of aggressive vs conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357:577-581
 - 21) *Van Wissen S, Smilde TJ, Trip MD, et al.* Long-term safety and efficacy of high-dose atorvastatin treatment in patients with familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2005; 95:264-266