



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



FARMACOLOGIA CLINICA

Statine e regressione del danno d'organo

Statins and regression of organ damage

Domenico Panuccio*

Direttore UO Medicina Interna, Ospedale Maggiore, Bologna

Ricevuto il 14 luglio 2009; accettato il 21 luglio 2009
disponibile online il 12 ottobre 2009

KEYWORDS

Statins;
Organ damage;
Atherosclerosis.

Summary Atherosclerosis develops over the course of 50 years. It is a generally asymptomatic process that begins early in life in response to the stimuli of cardiovascular risk factors. The first step is a lipid retention, oxidation, and modification, which provokes chronic inflammation at susceptible sites in the walls of all major conduit arteries. Initial fatty streaks evolve into fibrous plaques, some of which develop into forms that are vulnerable to rupture, causing thrombosis or stenosis. Erosion of the surfaces of some plaques and rupture of a plaque's calcific nodule into the artery lumen also may trigger thrombosis. It has been demonstrated that statins significantly affect the prognosis and outcome of patients either with or at risk of having cardiovascular atherosclerotic disease. Several studies suggested an extra-beneficial effect of statins, since they may affect the cardiovascular system beyond their effect on the lipid profile, through pleiotropic effects such as modulation of endothelial function, and reduction of inflammatory and immunological processes in the vascular bed. Thus, these drugs favorably alter atherosclerosis in term of plaque size, cellular composition, chemical composition, and biological activities. © 2009 Elsevier Srl. All rights reserved.

Introduzione

In tutte le società industrializzate l'aterosclerosi, attraverso le varie sindromi cliniche da essa provocate, è la principale causa di morbilità e di mortalità. Il suo lentissimo sviluppo, che si snoda nell'arco di alcuni decenni, è fortemente legato, oltre che a predisposizione genetica, a vari fattori di rischio; tra questi svolge un ruolo di primo piano l'ipercolesterolemia, la cui riduzione comporta indiscutibili benefici clinici soprattutto nei soggetti già colpiti da manifestazioni della malattia aterosclerotica.

La riduzione dei livelli plasmatici del colesterolo può avvenire per effetto di adeguate modificazioni dietetiche o per effetto di farmaci, tra i quali le statine sono i più ampiamente studiati; i benefici clinici delle statine sembrano andare al di là della mera riduzione della colesterolemia, passando per un rallentamento della progressione e/o una regressione del processo aterosclerotico.

Patogenesi dell'aterosclerosi

Secondo l'ipotesi di Ross, perfezionata nell'arco di oltre vent'anni di studio [1,2], l'aterosclerosi inizia come processo reattivo a un danno endoteliale indotto da vari fattori di rischio: ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, fumo,

* Corrispondenza: UO Medicina Interna, Ospedale Maggiore, l.go Nigrisoli 2 - 40133 Bologna.
E-mail: d.panuccio@ausl.bologna.it (D. Panuccio).

diabete ecc. Nelle sedi più suscettibili, in genere le biforcazioni delle arterie dove maggiore è l'effetto emodinamico di "suzione" (shear stress) sull'endotelio quando il flusso laminare viene alterato, i tradizionali fattori di rischio inducono una disfunzione endoteliale consistente in una ridotta produzione di ossido nitrico. La carenza di acido nitrico altera la capacità vasodilatatoria e la permeabilità della barriera endoteliale, consentendo la penetrazione delle lipoproteine. Le lipoproteine a bassa densità (LDL) infiltrano così lo spazio sottoendoteliale, ove vengono ossidate per intervento di una serie di enzimi (5'-lipossigenasi, fosfolipasi A2, mieloperossidasi) [3]. L'endotelio disfunzionante genera l'espressione di molecole di adesione VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1*) e ICAM-1 (*Intracellular Adhesion Molecule-1*), che fanno aderire i leucociti alla superficie endoteliale da dove, con l'ausilio di specifiche proteine (MPC-1, *Monocyte-Chemoattractant Protein-1*) [4], ne favoriscono la migrazione transendoteliale e stimolano le cellule muscolari lisce a produrre proteoglicani in grado di legare le lipoproteine. Monociti e linfociti T, una volta penetrati nel sottoendotelio, mantengono una risposta infiammatoria. Per effetto della MPC-1 e del *Macrophage Colony Stimulating Factor (M-CSF)*, i monociti si trasformano in macrofagi i quali, quando vengono a contatto con LDL ossidate, esprimono specifici recettori *scavenger* (SRA, CD-36) che legano tali sostanze e le internalizzano; man mano che l'accumulo intracellulare di lipidi aumenta, i macrofagi acquistano il tipico aspetto di *foam cells*, cellule con citoplasma pieno di gocce lipidiche.

I linfociti T producono citochine infiammatorie (interferone-gamma, *tumor necrosis factor-beta*) e fattori di crescita che a loro volta stimolano i macrofagi, le cellule endoteliali e quelle muscolari lisce. Queste ultime migrano nello spazio sottointimale, dove proliferano e producono matrice extracellulare densa. Si viene così a delineare la formazione della lesione macroscopica iniziale dell'aterosclerosi: la "stria lipidica", che compare in una fase molto precoce, entro i 20 anni d'età. Queste lesioni, di natura prevalentemente infiammatoria, sono ancora pressoché completamente reversibili se vengono rimossi gli stimoli nocivi che le hanno innescate; diversamente, se i fattori di rischio non vengono rimossi, il processo tende a perpetuarsi, ad amplificarsi, e da protettivo che era in origine finisce col diventare nocivo.

Nei successivi 15-20 anni, il continuo accumulo di lipidi in aggregati sempre più grandi dentro e fuori le cellule modifica la normale architettura della parete intimale e, con il concorso di altri fattori, provoca la morte di macrofagi e cellule muscolari lisce. Si viene così a formare un nucleo (core) di lipidi e detriti cellulari nella parte centrale dell'intima, che ne occupa il 30-50% della superficie. Questo "core lipidico" rappresenta un continuo e forte stimolo infiammatorio (documentato dall'aumentata produzione di interleuchina-6, di proteina C-reattiva (PCR) e di altre sostanze della fase acuta [3]), che induce proliferazione di cellule muscolari lisce e fibroblasti, nonché produzione di collagene.

Si forma una "capsula fibrosa" intorno allo stesso core, proprio al di sotto dello strato endoteliale [5]: la stria lipidica diventa, così, placca aterosclerotica. La formazione della placca avviene tanto più velocemente quanto più alto è il rischio cardiovascolare del singolo individuo.

Due recenti studi confermano quanto detto. Il primo è uno studio di coorte, il *Muscatine Offspring Study* [6], che ha indagato in 635 adolescenti o giovani adulti (età da 11 a

17 anni e da 18 a 34 anni, rispettivamente) la correlazione tra i classici fattori di rischio e lo spessore medio-intimale valutato con l'eco-Doppler a livello carotideo e nell'aorta addominale (quest'ultimo è il sito dove si manifestano più precocemente le lesioni aterosclerotiche), dimostrando che lo spessore medio-intimale correla anche in queste fasce d'età con ipertensione, dislipidemia, sovrappeso corporeo. Il secondo è uno studio anatomopatologico, il PDAY Study (*Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth*) [7], condotto su 397 soggetti giovani e sani di 14-35 anni d'età, deceduti per cause traumatiche (incidenti, omicidio, suicidio), il quale ha dimostrato una forte correlazione tra il contenuto di lipidi nella parete arteriosa e i tradizionali fattori di rischio dell'adulto: ipercolesterolemia, ovviamente, ma anche ipertensione, fumo, iperglicemia.

La placca può espandersi verso la media e l'avventizia alterandone la struttura e riducendo il lume vasale. La restante parete vasale tenta di compensare il restringimento del lume con un processo di adattamento (remodeling) consistente nell'allargamento del suo calibro; questo processo, tuttavia, cessa quando il 40-50% del lume è occupato dalla placca. Quando le dimensioni della placca occupano gran parte del lume vasale diventano emodinamicamente rilevanti e possono causare eventi clinici [8].

La composizione della placca ne condiziona anche la stabilità.

- placche con piccolo core lipidico, poche cellule infiammatorie e preponderanza di cellule muscolari lisce (che producono abbondante matrice fibrosa formando una capsula spessa) sono tipicamente "stabili".
- se invece il contenuto di lipidi è abbondante, i macrofagi sono numerosi e le cellule muscolari lisce scarse, la placca avrà una capsula sottile e sarà instabile. Le cellule infiammatorie, infatti, liberano vari enzimi proteolitici che erodono la capsula fibrosa rendendola sottile, a rischio di facile rottura; inoltre, producono citochine che inibiscono la proliferazione delle cellule muscolari lisce (e di conseguenza la produzione di matrice fibrosa) e favoriscono l'apoptosi delle stesse cellule muscolari lisce [9,10].

Una rottura della capsula, anche parcellare, espone il contenuto della placca, fortemente trombogeno, al contatto con le piastrine e con i fattori circolanti della coagulazione, promuovendo l'adesione e l'aggregazione piastrinica e la successiva formazione di un trombo [3,11]. Questo processo è alla base delle occlusioni arteriose responsabili degli eventi clinici acuti, ma può avvenire anche senza conseguenze cliniche con un processo spontaneo di lisi del trombo e di riparazione cicatriziale della lesione. Studi anatomopatologici hanno infatti dimostrato che tale evenienza è tutt'altro che rara, può ripetersi più volte nella stessa placca e può essere riscontrata fin nel 60% dei casi di morte improvvisa [12].

In qualunque stadio evolutivo la placca può essere complicata dal deposito di calcio al suo interno, inizialmente sotto forma di piccoli aggregati, poi di noduli più o meno voluminosi che quando si verifica rottura di placca vengono esposti e diventano sede di formazione di trombi [5].

Sono state descritte quattro tipologie di placca responsabili di eventi clinici acuti [13]:

- *placca instabile*, la cui sottile capsula si rompe causando la formazione di un trombo, riscontrabile nel 50-60% dei casi;

- *placca occludente*, nel 20-30% dei casi è il volume della placca stessa a ridursi fino a occludere il lume vascolare, senza formazione di trombi;
- *erosione dell'endotelio* con conseguente apposizione trombotica, responsabile di circa il 20% degli eventi clinici;
- *protrusione di un nodulo calcifico* che innesca il processo trombotico, si verifica in una piccola percentuale di casi (circa il 2%).

Statine e danno d'organo aterosclerotico

Occorre rimarcare un concetto molto importante: la placca aterosclerotica non è una lesione statica o a evoluzione unidirezionale verso l'ineluttabile progressione; è, invece, un processo dinamico ed entro certi limiti, per effetto di interventi dietetici e/o farmacologici, vi è possibilità di regressione, soprattutto nelle fasi meno avanzate, mentre esiste sempre la possibilità di un rallentamento della crescita e di modificazione della sua composizione.

In tutte queste fasi dinamiche le variazioni del colesterolo giocano un ruolo essenziale.

Le statine, con la loro potente attività ipocolesterolemizzante, sono i farmaci di riferimento nella prevenzione cardiovascolare. Esse sono in grado di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori del 20-40% in una vasta gamma di tipologie di pazienti [14]: senza (prevenzione primaria) o con precedenti eventi ischemici (prevenzione secondaria), con sindrome coronarica acuta, stroke, arteriopatie periferiche, diabete.

Le statine interferiscono favorevolmente sulle lesioni aterosclerotiche non solo con la riduzione del tasso del

colesterolo circolante, ma anche con altri meccanismi, detti "pleiotropici", indipendenti, almeno in buona parte dall'effetto sui lipidi.

Nel complesso, questi farmaci agiscono sulla placca modificandone le dimensioni, la composizione e l'attività biologica.

Statine e dimensioni della placca

Diversi studi hanno valutato le modificazioni nelle dimensioni della placca in seguito a interventi farmacologici, in prevalenza con statine, sia in animali da esperimento sia nell'uomo.

Le *tabelle 1 e 2* sintetizzano i dati di alcuni studi di valutazione (con ultrasuoni o con risonanza magnetica) delle variazioni della placca a livello carotideo (*tabella 1*) [15–23] e coronarico (*tabella 2*) [24–33].

Dai dati della *tabella 1*, benché relativi solo a una parte degli studi riguardanti lo spessore medio-intimale carotideo, integrati dall'analisi di altri contributi di letteratura si possono formulare alcune considerazioni.

Le statine utilizzate per 1-3 anni, in un ampio spettro di tipologie di pazienti, hanno avuto prevalentemente effetti positivi di riduzione dello spessore medio-intimale o di rallentamento della progressione dell'aterosclerosi [15–17,34], oppure di stabilizzazione della placca carotidea [35].

Analoghe considerazioni valgono per quanto concerne gli studi sull'aterosclerosi coronarica (*tabella 2*), nei quali una diminuzione del volume della placca $\geq 0,4\%$ si verifica quando il tasso di colesterolo LDL viene ridotto fino a 87,5 mg/dL e quello del colesterolo HDL aumentato in media del 7,5% [36].

Tabella 1 Studi di intervento con valutazione dello spessore medio-intimale carotideo.

Studio	N. pazienti	Tipologia pazienti	Follow-up (anni)	Trattamento	Spessore medio-intimale	p
ASAP [15]	325	Ipercolesterolemia familiare	2	Atorvastatina 80 mg vs simvastatina 40 mg	Ridotto	0,0001
ARBITER [16]	161	Ipercolesterolemia	1	Atorvastatina 80 mg vs pravastatina 40 mg	Ridotto	0,03
METEOR [17]	984	Alto rischio cardiovascolare	2	Rosuvastatina 40 mg vs placebo	Ridotto	<0,001
RADIANCE 1 [18]	900	Ipercolesterolemia familiare		Atorvastatina + torcetrapib vs atorvastatina	Aumentato	Non significativo
CAPTIVATE [19]	892	Ipercolesterolemia familiare eterozigote	1,3	Statine + pactimibe vs statine	Aumentato	Non significativo
CASHMERE [20]	399	Donne in postmenopausa	1	Atorvastatina 80 mg vs placebo	Nessuna differenza	
ENHANCE [21]	720	Ipercolesterolemia familiare	2	Simvastatina 80 mg ± ezetimibe 10 mg vs simvastatina 80 mg	Nessuna differenza	Non significativo
SANDS [22]	499	Diabete	3	Simvastatina 40 mg ± ezetimibe 10 mg vs simvastatina 40 mg	Ridotto	0,0001
FIELD [23] (sottostudio)		Diabete	5	Fenofibrato 200 mg vs placebo	Nessuna differenza	Non significativo

Tabella 2 Studi con valutazione mediante ecografia intravascolare (ICUS) o risonanza magnetica nucleare dell'aterosclerosi coronarica.

Studio	N. pazienti	Tipologia pazienti	Follow-up (anni)	Trattamento	Esiti	p
Post-CABG [24]	1.351	By-pass aorto-coronarico Ipercolesterolemia	4,3	Lovastatina 76 mg vs lovastatina 4 mg	N. graft con progressione	<0,001
REGRESS [25]	201	By-pass aorto-coronarico	2	Pravastatina 40 mg vs placebo	Restenosi	<0,001
Walter et al. [26]	525	Post-stent	6 mesi	Statine vs no statine	Restenosi	<0,005
GAIN [27]	131	ICP ± stent	1	Atorvastatina 20-80 mg vs usual care	Crescita placca Contenuto lipidi placca	Non significativo 0,021
Jensen et al. [28]	40	Cardiopatia ischemica	1	Simvastatina 40 mg	Volume placca	0,002
ESTABLISH [29]	70	SCA-ICP	6 mesi	Atorvastatina 20 mg vs no statine	Volume placca	<0,0001
REVERSAL [30]	654	Stenosi coronarica	1,6	Atorvastatina 80 mg vs pravastatina 40 mg	Progressione volume placca	<0,02
Corti et al. [31]	51	Aterosclerosi asintomatica	1,6	Simvastatina 80 mg vs simvastatina 20 mg	Nessuna differenza	Non significativo
ASTEROID [32]	507	Cardiopatia ischemica	2	Rosuvastatina 40 mg	Volume placca	<0,001
ACTIVATE [33]	408	Cardiopatia ischemica	1,6	Statine + pactimibe vs statine + placebo	Nessuna differenza	Non significativo

Legenda: ICP = intervento coronarico percutaneo; SCA = sindrome coronarica acuta.

In alcuni casi questi effetti positivi non sono stati riscontrati, in particolare negli studi in le statine erano somministrate in associazione con altri farmaci e soprattutto quando il farmaco di associazione era un inibitore dell'acil-coenzima A-transferasi (ACAT) [18,19,33], anche se va precisato che a volte le statine non erano previste dal protocollo, ma comunque erano assunte dalla stragrande maggioranza dei pazienti. Nello studio ENHANCE [21], che pure ha utilizzato un'associazione di farmaci (simvastatina + ezetimibe), lo spessore medio-intimale all'arruolamento, per esempio, era minore di 0,9 mm, valore ampiamente nei limiti convenzionalmente considerati normali (0,5-1,1 mm). Inoltre più dell'80% dei pazienti aveva assunto cronicamente statine prima dell'arruolamento nello studio e quindi aveva verosimilmente potuto beneficiare dell'effetto dei farmaci prima dell'inizio del trattamento con l'associazione simvastatina + ezetimibe.

In alcuni casi è possibile che il mancato effetto benefico sull'aterosclerosi sia spiegabile con il limitato periodo di durata del follow-up. Nello studio ORION [35] il trattamento intensivo con rosuvastatina per 2 anni, pur riducendo in maniera significativa il core lipidico, non ha modificato il volume complessivo delle placche carotidiche, processo che probabilmente richiede più tempo per essere evidenziato dalle tecniche di imaging.

Infine, lo Studio FIELD [23], che ha avuto una congrua durata di follow-up (5 anni), ha fallito nel dimostrare che la riduzione del colesterolo ottenuta con fenofibrato fosse in grado di influire significativamente sull'evoluzione dell'aterosclerosi. Ciò rinforza le conoscenze relative all'importanza degli effetti pleotropici delle statine nell'interferenza sulla biologia della patogenesi dell'aterosclerosi.

Statine, composizione della placca aterosclerotica ed effetti pleotropici

Modificazioni volumetriche della placca non sempre vengono ottenute con l'uso a medio termine delle statine. Al contrario, anche trattamenti a breve termine sono in grado di cambiarne il contenuto cellulare, biochimico e lo stato di attività [27,37]. Una metanalisi di quattro studi [37] ha dimostrato che, già dopo 3-4 mesi, un trattamento intensivo con statine, oltre a una diminuzione del colesterolo LDL fino a 90 mg/dL, induceva nelle placche aterosclerotiche avanzate una riduzione del contenuto di macrofagi del 57%, di linfociti del 67%, di lipidi del 72%, di metalloproteinasi (MMP, gli enzimi che lidono la capsula fibrosa rendendola sottile e poco resistente) del 68% (MMP-2) e del 73% (MMP-9), nonché un aumento di collagene del 160% e una riduzione delle ciclossigenasi: tutte modificazioni che soddisfacevano i criteri della stabilizzazione della placca [38].

Dati recenti ottenuti in modelli animali confermano che la stabilizzazione della placca passa attraverso l'attività antinfiammatoria delle statine [39], attività che si esplica in tutte le fasi evolutive dell'aterosclerosi, indipendentemente dalla riduzione del colesterolo plasmatico, come dimostrato sia in modelli sperimentali in animali di laboratorio [40,41] sia nell'uomo [42,43]. Tutte le componenti cellulari e biochimiche della flogosi vascolare si riducono dopo trattamento con questi farmaci e l'effetto antinfiammatorio può essere documentato mediante la diminuzione del marcatore più utilizzato, la PCR [44].

Analogamente, le statine riducono anche la risposta immuno-mediata, come evidenziato dalla riduzione dei linfociti T,

dell'interferone-gamma, del *tumor necrosis factor-alfa* e della P-selectina [43,45,46].

Un altro importante effetto delle statine è il miglioramento della funzione endoteliale, documentato in un'ampia gamma di tipologie di pazienti e dopo soli 3 giorni di trattamento, a significare che si tratta di un'azione assolutamente indipendente dalla riduzione dei lipidi plasmatici [47–49].

Le statine inducono un effetto antitrombotico attraverso multiple modulazioni dei fattori della coagulazione: inibizione dell'attivazione della protrombina, dei fattori V e XIII, riduzione del fibrinogeno, aumento dell'inattivazione del fattore Va [50]. Lo studio ATROCAP [51] ha fornito la prova in vivo dell'attività antitrombotica delle statine: 59 pazienti con stenosi carotidea bilaterale candidati a trombo-endoarterectomia (TEA) sequenziale, non trattati in precedenza con statine, dopo il primo intervento sono stati randomizzati alla terapia con atorvastatina 20 mg o al placebo; 4-6 mesi dopo veniva eseguita la seconda TEA. Le analisi istologiche e immunostochimiche sui prelievi chirurgici dei due interventi hanno evidenziato che l'atorvastatina riduceva fortemente la produzione e l'attività del fattore tissutale (TF) aumentando l'antigene inibitore dello stesso TF (TFPI).

Un ultimo effetto pleiotropico delle statine, utile per contrastare il processo aterosclerotico, è l'induzione, già dopo una settimana di terapia, dell'aumento del numero di progenitori circolanti di cellule endoteliali, che hanno un ruolo importante nei processi riparativi dell'endotelio [52].

Correlazione tra modificazioni della placca ed eventi clinici

Una messa rilevante di studi clinici randomizzati e controllati ha documentato in maniera inconfutabile la capacità delle statine di prevenire gli eventi cardiovascolari su base aterosclerotica sia in prevenzione primaria sia in prevenzione secondaria [14], spostando sempre più in basso il limite del livello di rischio individuale al quale iniziare il trattamento.

Lo studio JUPITER [53] ha dimostrato chiaramente l'importanza dell'azione antinfiammatoria delle statine, unitamente a quella ipocolesterolemizzante, nella prevenzione primaria di eventi cardiovascolari. Lo studio ha arruolato 17.802 soggetti a basso rischio, con età media di 66 anni, valori medi di colesterolo LDL di 108 mg/dL, senza storia di patologia cardiovascolare; praticamente soggetti "sani" ma con alti valori di proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hsPCR), un indicatore di aterosclerosi subclinica [54]. I soggetti sono stati randomizzati al trattamento con rosuvastatina 40 mg o al placebo. Lo studio è stato interrotto dopo 1,9 anni per evidente beneficio della statina che, riducendo il colesterolo LDL fino a 55 mg/dL e la hsPCR da 2,5 mg/L a 1,8 mg/L, ha comportato una significativa minore incidenza di eventi cardiovascolari. Lo studio non consente comunque di scindere i due effetti, la riduzione del colesterolo e quello antinfiammatorio, per verificare quanto il beneficio sia imputabile all'uno o all'altro, confermando una precedente meta-analisi che aveva evidenziato come, nella pratica clinica, tra di essi esista una forte correlazione [55] in pazienti con aterosclerosi stabile o subclinica.

In corso di sindrome coronarica acuta (SCA), invece, sembra che i due effetti siano meglio scindibili e che l'attività antinfiammatoria delle statine rivesta, soprattutto nelle

prime fasi del trattamento, un ruolo preminente o almeno non inferiore a quello ipocolesterolemizzante.

Analizzando i dati degli studi A to Z e PROVE IT-TIMI 22 [56] si evidenzia come il beneficio clinico precoce sia presente solo nel secondo, condotto con alte dosi di statine, e sia accompagnato da una significativa riduzione della PCR e da una riduzione solo modesta del colesterolo LDL; nello studio A to Z, nei primi quattro mesi di terapia con dosaggi non aggressivi, invece non vi è stato riscontro né di riduzioni della PCR né di benefici clinici.

In corso di SCA la riduzione della PCR e del colesterolo LDL entro il primo mese di terapia con statine ha un significato prognostico proiettato ai successivi 2-3 anni: la prognosi è migliore per quei pazienti nei quali il colesterolo LDL scende a valori < 70 mg/dL e la PCR a valori < 2 mg/L; peggiore per chi non raggiunge nessuno di questi due livelli; intermedia per i pazienti nei quali si riduce solo un parametro, senza nessuna differenza tra i due nella capacità predittiva [57].

Conflitto d'interessi

L'autore dichiara di essere esente da conflitto di interessi.

Bibliografia

- [1] Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N Engl J Med* 1976;295(7):369–77.
- [2] Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340(2):115–26.
- [3] Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352(16):1685–95.
- [4] Gu L, Okada Y, Clinton SK, et al. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol Cell* 1998;2(2):275–81.
- [5] Insull Jr W. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. *Am J Med* 2009;122(1 Suppl):S3–14.
- [6] Dawson JD, Sonka M, Blecha MB, Lin W, Davis PH. Risk factors associated with aortic and carotid intima-media thickness in adolescents and young adults: the Muscatine Offspring Study. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(24):2273–9.
- [7] Malcom GT, McMahan CA, McGill Jr HC, et al., Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) research group. Associations of arterial tissue lipids with coronary heart disease risk factors in young people. *Atherosclerosis* 2009;203(2):515–21.
- [8] Ibañez B, Badimon JJ, Garcia MJ. Diagnosis of atherosclerosis by imaging. *Am J Med* 2009;122(1 Suppl):S15–25.
- [9] Davies JR, Rudd JH, Weissberg PL. Molecular and metabolic imaging of atherosclerosis. *J Nucl Med* 2004;45(11):1898–907.
- [10] Libby P, Geng YJ, Aikawa M, et al. Macrophages and atherosclerotic plaque stability. *Curr Opin Lipidol* 1996;7(5):330–5.
- [11] Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005;111(25):3481–8.
- [12] Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation* 2001;103(7):934–40.
- [13] Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(5):1262–75.
- [14] Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al., Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of

- cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366(9493):1267–78.
- [15] Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001;357(9256):577–81.
- [16] Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. 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(16):2055–60.
- [17] Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA, et al., 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(12):1344–53.
- [18] Kastelein JJ, van Leuven SI, Burgess L, et al., RADIANCE 1 investigators. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007;356(16):1620–30.
- [19] Meuwese MC, de Groot E, Duivenvoorden R, et al., CAPTIVATE investigators. ACAT inhibition and progression of carotid atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia: the CAPTIVATE randomized trial. *JAMA* 2009;301(11):1131–9.
- [20] Carotid Atorvastatin Study in Hyperlipidemic Post-Menopausal Women: a randomised evaluation of atorvastatin versus placebo (CASHMERE). Final report, 29 Oct 2007. Available at: www.clinicalstudyresults.org
- [21] Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al., ENHANCE investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;358(14):1431–43.
- [22] Fleg JL, Mete M, Howard BV, et al. Effect of statins alone versus statins plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes: the SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(25):2198–205.
- [23] Hiukka A, Westerbacka J, Leinonen ES, et al. Long-term effects of fenofibrate on carotid intima-media thickness and augmentation index in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(25):2190–7.
- [24] The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997;336(3):153–62.
- [25] Mulder HJ, Bal ET, Jukema JW, et al. Pravastatin reduces restenosis two years after percutaneous transluminal coronary angioplasty (REGRESS trial). *Am J Cardiol* 2000;86(7):742–6.
- [26] Walter DH, Schächinger V, Elsner M, Mach S, Auch-Schwelk W, Zeiher AM. Effect of statin therapy on restenosis after coronary stent implantation. *Am J Cardiol* 2000;85(8):962–8.
- [27] Scharlt M, Bocksch W, Koschyk DH, et al. Use of intravascular ultrasound to compare effects of different strategies of lipid-lowering therapy on plaque volume and composition in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104(4):387–92.
- [28] Jensen LO, Thayssen P, Pedersen KE, Stender S, Haghfelt T. Regression of coronary atherosclerosis by simvastatin: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 2004;110(3):265–70.
- [29] Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, et al. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study. *Circulation* 2004;110(9):1061–8.
- [30] Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al., REVERSAL investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(9):1071–80.
- [31] Corti R, Fuster V, Fayad ZA, et al. Effects of aggressive versus conventional lipid-lowering therapy by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a prospective, randomized, double-blind trial with high-resolution magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(1):106–12.
- [32] Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al., ASTEROID investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295(13):1556–65.
- [33] Nissen SE, Tuzcu EM, Brewer HB, et al., ACAT Intravascular Atherosclerosis Treatment Evaluation (ACTIVATE) investigators. Effect of ACAT inhibition on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2006;354(12):1253–63.
- [34] Saam T, Yuan C, Chu B, et al. Predictors of carotid atherosclerotic plaque progression as measured by noninvasive magnetic resonance imaging. *Atherosclerosis* 2007;194(2):e34–42.
- [35] Underhill HR, Yuan C, Zhao XQ, et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial. *Am Heart J* 2008;155(3):584. e1–8.
- [36] Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007;297(5):499–508.
- [37] Insull W. Effects of statin treatment for regression of carotid atherosclerosis: a literature review of clinical trials analyzing carotid plaques by histopathology. *J Clin Lipidol* 2007;1:371.
- [38] Libby P, Aikawa M. Mechanisms of plaque stabilization with statins. *Am J Cardiol* 2003;91(4A):4–8B.
- [39] Nakamura K, Sasaki T, Cheng XW, Iguchi A, Sato K, Kuzuya M. Statin prevents plaque disruption in apoE-knockout mouse model through pleiotropic effect on acute inflammation. *Atherosclerosis* 2009 [Epub ahead of print.]
- [40] Bustos C, Hernández-Presa MA, Ortego M, et al. HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(7):2057–64.
- [41] Fukumoto Y, Libby P, Rabkin E, et al. Statins alter smooth muscle cell accumulation and collagen content in established atheroma of watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Circulation* 2001;103(7):993–9.
- [42] Ferro D, Parrotto S, Basili S, Alessandri C, Violi F. Simvastatin inhibits the monocyte expression of proinflammatory cytokines in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(2):427–31.
- [43] Holm T, Andreassen AK, Ueland T, et al. Effect of pravastatin on plasma markers of inflammation and peripheral endothelial function in male heart transplant recipients. *Am J Cardiol* 2001;87(6):815–8.
- [44] Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000;6(12):1399–402.
- [45] Blum A, Shamburek R. The pleiotropic effects of statins on endothelial function, vascular inflammation, immunomodulation and thrombogenesis. *Atherosclerosis* 2009;203(2):325–30.
- [46] Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM, PRINCE investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286(1):64–70.
- [47] Tsunekawa T, Hayashi T, Kano H, et al. Cerivastatin, a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function in elderly diabetic patients within 3 days. *Circulation* 2001;104(4):376–9.
- [48] Simova II, Denchev SV, Dimitrov SI. Effects of statins on endothelial function in patients with coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2009;32(4):193–8.

- [49] Vogel R, Nissen SE, Weiss RJ, et al. Endothelial function, low-density lipoprotein cholesterol, and moderate and intensive cholesterol lowering in coronary artery disease: a REVERSAL trial substudy. *J Am Coll Cardiol* 2005;412A.
- [50] Undas A, Brummel KE, Musial J, Mann KG, Szczeklik A. Simvastatin depresses blood clotting by inhibiting activation of prothrombin, factor V, and factor XIII and by enhancing factor Va inactivation. *Circulation* 2001;103(18):2248–53.
- [51] Cortellaro M, Cofrancesco E, Arbustini E, et al. Atorvastatin and thrombogenicity of the carotid atherosclerotic plaque: the ATROCAP study. *Thromb Haemost* 2002;88(1):41–7.
- [52] Vasa M, Fichtlscherer S, Adler K, et al. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2001;103(24):2885–90.
- [53] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al., JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359(21):2195–207.
- [54] Khera A, de Lemos JA, Peshock RM, et al. Relationship between C-reactive protein and subclinical atherosclerosis: the Dallas Heart Study. *Circulation* 2006;113(1):38–43.
- [55] Kinlay S. Low-density lipoprotein-dependent and independent effects of cholesterol-lowering therapies on C-reactive protein: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(20):2003–9.
- [56] Wiviott SD, de Lemos JA, Cannon CP, et al. A tale of two trials: a comparison of the post-acute coronary syndrome lipid-lowering trials A to Z and PROVE IT-TIMI 22. *Circulation* 2006;113(11):1406–14.
- [57] Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al., Pravastatin or Atorvastatin Evaluation, Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352(1):20–8.