

Riconoscimento del rischio residuo

Claudio Rapezzi¹, Massimo Volpe²

¹Istituto di Cardiologia, Università degli Studi, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, ²Divisione di Cardiologia, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi "La Sapienza", Ospedale S. Andrea, Roma

Key words:
Atherosclerosis;
Cardiovascular risk;
Prevention.

Despite meaningful progress in the identification of risk factors and the development of highly effective prevention tools, the residual risk of cardiovascular events remains high (about 60-70% in the major outcome trials dealing with statins). Awareness of this problem can properly orient the search for new effective and efficient preventive strategies.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (Suppl 1-4): 18S-22S)

© 2008 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Prof. Claudio Rapezzi

Istituto di Cardiologia
Università degli Studi
Policlinico S. Orsola-
Malpighi

Via Massarenti, 9

40138 Bologna

E-mail:

claudio.rapezzi@unibo.it

Negli ultimi 20 anni, per lo meno nel mondo occidentale, è aumentata la consapevolezza sia del ruolo prognostico dei “fattori di rischio aterosclerotico” sia della fattibilità e dell’efficacia delle strategie di prevenzione. Due grandi studi recenti, in particolare, danno la misura dell’importanza delle “classiche” strategie di prevenzione. Nello studio INTERHEART (uno studio caso-controllo relativo a circa 15 000 pazienti e ad altrettanti soggetti di controllo in 52 differenti paesi), più del 90% del “rischio di popolazione” di sviluppare un infarto miocardico acuto è spiegato da nove “tradizionali” fattori di rischio: ipertensione, fumo, diabete, alterato profilo lipidico, obesità addominale, fattori psico-sociali, consumo di frutta, vegetali ed alcool, livello di attività fisica¹. Una analisi epidemiologica statunitense mostra come il calo di mortalità coronarica verificatosi negli Stati Uniti fra il 1980 e il 2000 sia attribuibile per circa il 50% alla riduzione dei tradizionali fattori di rischio².

Il “rischio residuo”

Se un approccio “ottimistico” porta a constatare la grande riduzione del rischio relativo di morbilità-mortalità nella popolazione trattata, una lettura critica dei dati fa emergere però il fatto che, in tutti i principali megatrial sulle statine, al meglio del trattamento e delle misure non farmacologiche implementabili, le coorti trattate continuano a mostrare una frequenza alta di eventi cardiovascolari³. Prendendo ad esempio l’Heart Protection Study (HPS)⁴, uno dei trial in cui il trattamento con statina ha determinato una delle maggiori riduzioni del rischio relativo (24%), il gruppo dei trattati ha una incidenza di eventi a 5 anni del 19.8% (a fronte di un

analogo valore nel gruppo controllo del 22.3%). In altri termini, se si porta convenzionalmente a 100% il rischio globale di eventi nel corso dell’intero follow-up, il rischio residuo è pari al 76%. Considerando complessivamente i vari trial sulle statine, l’entità del rischio residuo di quegli eventi che si volevano prevenire varia fra il 62% e il 75% al meglio del trattamento farmacologico e non³. Tale quota residua di rischio è ancor maggiore se si considerano, all’interno degli stessi trial, i soggetti diabetici⁵.

Quindi, una consistente fetta di persone, per cui Peter Libby³ ha coniato il termine di *forgotten majority*, continua ad essere esposta ad un consistente rischio di eventi cardiovascolari al meglio delle strategie preventive utilizzabili. Esiste quindi non solo un “rischio residuo di popolazione” (frutto della coesistenza nella stessa popolazione di soggetti trattati adeguatamente e di soggetti che di fatto non ricevono interventi di prevenzione) ma anche un “rischio residuo al meglio dell’implementazione degli interventi preventivi”. La consapevolezza di questo fenomeno e l’analisi dei suoi possibili fattori determinanti sono un punto essenziale per cercare di perfezionare le strategie di intervento in prevenzione sia primaria sia secondaria o, in altri termini, più correttamente, in tutti i soggetti esposti, soprattutto se ad alto rischio.

Perché, al meglio delle attuali strategie di intervento, il “rischio residuo” dei soggetti trattati (con statine) rimane alto?

Timing degli interventi

Negli studi di prevenzione, ed in particolare nei megatrial relativi alle statine, l’età

dei pazienti arruolati è mediamente superiore ai 50-60 anni. È ragionevole assumere che, non solo in prevenzione secondaria, ma anche nei soggetti senza un precedente clinico cardiovascolare il trattamento sia stato iniziato in una fase già relativamente avanzata della loro storia naturale aterosclerotica. In altri termini è legittimo assumere che all'inizio dell'implementazione delle varie strategie farmacologiche, le lesioni vascolari fossero già relativamente consolidate. Lo stesso tipo di intervento, sia farmacologico sia non farmacologico, avrebbe potuto determinare risultati più brillanti se iniziato più precocemente.

A parte l'età del paziente, va poi ricordato che, nella pratica clinica, la decisione di iniziare un trattamento con statine viene presa anche sulla base di considerazioni di costo-efficacia valorizzando soprattutto il rischio cardiovascolare a 10 anni. Si tratta ovviamente di una scelta arbitraria che tiene conto della necessità di contenere i costi dei farmaci. Classicamente i programmi di riduzione del colesterolo degli Stati Uniti (NCEP) hanno identificato, come soglia per iniziare il trattamento con statine, un rischio del 10% di infarto miocardico o altri eventi coronarici fatali a 10 anni. Su base strettamente clinica potrebbero essere prese in considerazione soglie più basse, considerando anche l'alto profilo di sicurezza emerso nel frattempo sia dai singoli studi sia dalle metanalisi relativi alle statine^{6,7}.

Durata degli interventi

I trial precedentemente menzionati da cui è derivato il concetto di "alto rischio residuo" sono stati condotti per un follow-up mediamente non superiore a 5 anni. Oltre alla riduzione importante e statisticamente significativa del rischio relativo, va sottolineato che in tutti questi studi le curve Kaplan-Meier divergono progressivamente nell'arco del periodo di studio, lasciando ipotizzare un ulteriore incremento di efficacia del trattamento nel periodo successivo alla chiusura dello studio. È ragionevole ipotizzare che la chiusura di un ipotetico studio a 10-15 anni di follow-up farebbe registrare (a parte considerazioni di ordine costo-beneficio) un rischio residuo di entità molto minore. Da molti autori proviene pertanto un invito pressante a cambiare il *focus*: da interventi focalizzati sul rischio a breve-medio termine (tipicamente i 5 o i 10 anni delle carte del rischio) a interventi che si facciano carico del rischio per tutta la durata della vita del paziente^{4,6}.

Insufficiente riduzione dei fattori di rischio tradizionali

Colesterolo LDL

Nell'arco degli ultimi anni, i valori *target* di LDL in corso di trattamento sono stati progressivamente abbassati da tutte le linee guida internazionali, soprattutto per i soggetti ad alto rischio. Questa filosofia del "the lower the better" è suffragata dall'analisi cumulativa di tutti gli studi di prevenzione primaria (come WOSCOPS, ASCOT, CARDS, AFCAPS) e secondaria (4S, LIPID,

CARE), anche se singoli studi rappresentano vere e proprie pietre miliari di tale approccio.

Nell'HPS, ad esempio, sono stati arruolati oltre 20 000 soggetti ad alto rischio a causa di coronaropatia, arteriopatie periferiche e diabete randomizzati a simvastatina 40 mg o placebo⁴. Si assistette ad una riduzione della mortalità totale, degli eventi coronarici, dell'ictus e della necessità di rivascolarizzazione in maniera inaspettata rispetto a ciò che era emerso nei precedenti trial sulle statine. In passato infatti era stato suggerito che ridurre il colesterolo LDL al di sotto approssimativamente di 125 mg/dl non avrebbe comportato un'ulteriore riduzione del rischio.

L'HPS dimostrò quanto fosse errata tale asserzione visto che, riducendo le LDL da 116 a 77 mg/dl, gli eventi si riducevano del 25%, in maniera sostanzialmente proporzionale alla riduzione del rischio che si verificava trattando i livelli più elevati di colesterolemia. Persino nei 3500 pazienti arruolati con LDL <100 mg/dl si riscontrò una riduzione del rischio del 25% assumendo la statina.

Da questo momento in poi la riduzione del colesterolo con una statina non doveva più essere considerata una terapia confinata ai pazienti con colesterolo alto, quanto piuttosto una terapia da effettuarsi in tutti i pazienti catalogati ad alto rischio di eventi cardiovascolari. Il vantaggio assoluto di trattare una popolazione di pazienti ad alto rischio che presentava valori normali o ridotti di colesterolo superava il vantaggio di trattare una popolazione a basso rischio con ipercolesterolemia. Nei pazienti ipertesi ad alto rischio o nei pazienti diabetici ad alto rischio che non hanno mai presentato sintomi di coronaropatia, ridurre il colesterolo LDL riduce il rischio di eventi coronarici a prescindere dai valori di ipercolesterolemia.

Il TNT (Treating to New Targets) è stato il primo studio disegnato per vagliare l'ipotesi che ridurre le LDL al di sotto del *target* di 100 mg/dl sarebbe potuto essere un modo privo di rischi di aumentare i vantaggi clinici⁸. Diecimila pazienti con una storia negli ultimi 5 anni di infarto miocardico, rivascolarizzazione coronarica o documentazione strumentale di angina furono randomizzati all'utilizzo di atorvastatina 10 o 80 mg e dopo un periodo di trattamento nei due gruppi il valore di LDL risultava rispettivamente pari in media a 100 e 75-80 mg/dl di LDL. Ci si aspettava quindi, sulla base della correlazione precedentemente emersa, che a una riduzione dell'1% di LDL corrispondesse una riduzione di eventi dell'1%, una riduzione del 20-25% nel gruppo di trattati con 80 mg di atorvastatina dell'endpoint composito costituito da morte cardiaca, infarto non fatale, arresti cardiaci e ictus. Effettivamente si è assistito ad una riduzione del 22% con un NNT da trattare con la dose più alta per prevenire gli eventi di 18.5.

Nell'IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering) 8888 pazienti con anamnesi di pregresso infarto sono stati randomizzati a 20-40 mg di simvastatina (il dosaggio del 4S) o

80 mg di atorvastatina⁹. Nel gruppo simvastatina il valore medio di LDL era di 104 mg/dl, in quello atorvastatina 81 mg/dl. L'endpoint primario combinato costituito da morte coronarica, infarto non fatale e arresto cardiaco non è stato statisticamente ridotto, ma lo sarebbe stato se come nel TNT fosse stato contemplato anche l'ictus. Sono stati invece raggiunti gli endpoint di infarto non fatale, necessità di rivascularizzazione e di eventi cardiovascolari di qualunque tipo.

Attualmente le raccomandazioni delle società internazionali concordano nel ritenere un valore *target* di 70 mg/dl come appropriato per i soggetti a rischio cardiovascolare "molto alto". È ragionevole ipotizzare che valori di colesterolo LDL ancor più bassi potrebbero risultare ancor più appropriati. Una serie di considerazioni supporta questa ipotesi^{3,5}:

- i valori plasmatici di colesterolo dell'uomo sono nettamente più alti rispetto a tutte le altre specie del mondo animale, inclusi i mammiferi carnivori;
- nel cordone ombelicale umano il colesterolo totale ha valori <100 mg/dl. Se si pensa che la massima necessità di colesterolo per la sintesi delle varie membrane cellulari è massima nella vita fetale, si ha l'idea dello scarto fra valori fisiologici e valori di colesterolo "imposti" dall'alimentazione e dallo stile di vita contemporanei;
- alcune osservazioni recenti indicano che la continuazione della terapia con statine in soggetti che hanno già raggiunto valori particolarmente bassi di LDL (<60 mg/dl) si associa ad una persistente (e progressivamente crescente) riduzione di mortalità nel tempo¹⁰.

Amesso che il raggiungimento di valori molto più bassi di LDL potrebbe determinare un'ulteriore riduzione di morbilità-mortalità, si apre però il problema di come raggiungerli. L'aumento delle dosi di statina non può rappresentare una soluzione ragionevole. Nonostante le statine rappresentino nel complesso farmaci sicuri, cioè con un rapporto rischio-benefico assolutamente favorevole, la frequenza degli effetti collaterali "laboratoristici" (aumento di creatininfosfochinasi e transaminasi) è dose-dipendente¹¹. A prescindere dagli effetti indesiderati, vi sono problemi anche connessi alla farmacodinamica. La curva dose-risposta delle statine è infatti sostanzialmente piatta al di sopra dei valori medi correntemente usati in clinica. Ad esempio, un raddoppio della dose della maggior parte delle statine comporta un'ulteriore riduzione di LDL non superiore al 10%¹².

Una strategia farmacologica convincente (peraltro in attesa di una documentazione di efficacia in termini di riduzione di mortalità su larga scala) è invece rappresentata dall'associazione fra statine ed ezetimibe, cioè un inibitore del riassorbimento intestinale del colesterolo.

Pressione arteriosa

Esistono teoricamente dei vantaggi nel raggiungimento di valori pressori ancor più bassi di quelli raccomandati dalle linee guida correnti. Nei soggetti ipertesi esiste

un rapporto continuo fra riduzione dei valori pressori in corso di trattamento e riduzione degli eventi cardiovascolari. Ciò fa sì che in una popolazione di ipertesi in trattamento variazioni anche piccole, apparentemente trascurabili, della pressione si traducano nella prevenzione di un alto numero di eventi cardiovascolari. Alcuni numeri danno la misura di tale concetto¹³⁻¹⁶:

- una riduzione di pressione sistolica di soli 5 mmHg in una determinata popolazione si associa ad una riduzione di mortalità totale del 7%, ad una riduzione di ictus fatale del 14% e ad una riduzione di eventi coronarici fatali del 9%;
- lo studio Framingham ha mostrato come i soggetti (maschi) con valori pressori nel range "normale-alto" abbiano una incidenza di eventi cardiovascolari a 10 anni dell'ordine del 10%, cioè tale, secondo le linee guida nord-americane, da giustificare un intervento terapeutico. A lungo termine, la sopravvivenza degli ipertesi rimane però inferiore a quella dei normotesi di pari età. Ciò sottolinea la necessità di linee di intervento più "decise" e rigorose nel raggiungimento dei *target*;
- come è noto, nello studio HOT (Hypertension Optimal Treatment), valori *target* di pressione diastolica <90, <85 e <80 mmHg non si associavano a differenze in termini di eventi cardiovascolari. Una recente sottoanalisi ha però fatto emergere due osservazioni interessanti: per i fumatori è documentabile una "curva J" (cioè una iniziale riduzione del rischio parallela alla riduzione dei valori pressori, seguita però da un nuovo aumento del rischio per valori di pressione diastolica <82 mmHg). Se si escludono i soggetti fumatori, il raggiungimento di un valore di pressione diastolica <82 mmHg anziché <85 mmHg si associa ad un'ulteriore riduzione del rischio di eventi cardiovascolari in tutti gli ipertesi ad alto rischio.

Limiti intrinseci agli approcci tradizionali e necessità di nuove strategie e di interventi indirizzati su "altri" fattori di rischio

Attualmente la stratificazione del rischio aterosclerotico è basata essenzialmente sulla valutazione delle caratteristiche cliniche del soggetto e sulla misura di marcatori biochimici laboratoristici. I risultati di tale approccio risentono in modo preponderante di alcune variabili, ad esempio l'età e il sesso. Un'alternativa a questo approccio classico potrebbe essere rappresentata dall'utilizzo di metodiche di imaging vascolare in grado di dare informazioni nel singolo paziente sulla presenza di gradi subclinici di alterazioni aterosclerotiche ed eventualmente di caratterizzarle sotto un profilo sia quantitativo sia qualitativo¹⁷⁻¹⁹. Allo stato attuale nessuna di queste metodiche ha ancora fornito dati tali da poter essere utilizzati in strategie preventive di largo respiro, ma le prospettive indubbiamente esistono e sono estremamente interessanti.

La disponibilità delle statine ed i grandi risultati ottenuti in tutte le categorie di soggetti a rischio hanno forse ipersemplificato il problema della prevenzione

cardiovascolare, riducendola in molti casi ad una “lotta contro il colesterolo LDL” disgiunta da un approccio più globale e più articolato. Per rimanere nella sfera lipidologica potrebbero risultare particolarmente importanti altri aspetti del profilo lipidico e metabolico del paziente quali colesterolo HDL, HDL2b, trigliceridi, proteina C-reattiva. Sempre all’interno della sfera lipidologica, negli ultimi anni sono stati proposti nuove possibili variabili di riferimento e nuovi *target*⁵:

- endpoint combinato di LDL <70 mg/dl e proteina C-reattiva ad alta sensibilità <2 mg/l,
- apolipoproteina B <90 mg/dl,
- colesterolo totale/HDL <4,
- apolipoproteina AB/apolipoproteina A1 <0.7.

Altri indicatori biologici hanno poi documentato un ruolo prognostico negli studi di popolazione: sovrappeso-obesità (indice di massa corporea), obesità addominale, creatininemia (che ha un ruolo prognostico negativo anche nella sfera dell’insufficienza renale lieve-moderata, non solo in quella dell’insufficienza renale grave), macro- e microalbuminuria, omocisteinemia.

Occorre però un’importante precisazione a tale riguardo. Non necessariamente un indicatore prognostico, anche se potente ed affidabile, rappresenta contemporaneamente un *target* degli interventi terapeutici o preventivi. In altri termini non è detto che una strategia che riesca ad abbassare il livello di un certo indicatore biologico si traduca automaticamente in un effetto benefico. La storia della cardiologia è ricca di esempi in tal senso; i casi più conosciuti sono quelli della frazione di eiezione del ventricolo sinistro nello scompenso cardiaco cronico (i farmaci inotropi migliorano la frazione di eiezione ma riducono la sopravvivenza) e delle aritmie ventricolari all’Holter nello scompenso cardiaco da cardiopatia ischemica cronica (i farmaci antiaritmici del gruppo I riducono la frequenza delle aritmie ma peggiorano la mortalità, come indicato dallo studio CAST). Di fatto gli indicatori prognostici che rappresentano contemporaneamente dei *target* degli interventi terapeutici sono pochi: colesterolo LDL, pressione arteriosa, glicemia/emoglobina glicosilata nel soggetto diabetico.

Colesterolo HDL

Negli ultimi sono stati fatti numerosi tentativi di spostare il *focus* degli interventi preventivi dal colesterolo LDL al colesterolo HDL, nell’ipotesi che tale indicatore possa rappresentare non solo un descrittore prognostico ma anche un *target* degli interventi. È noto da tempo, infatti, come un basso valore di colesterolemia HDL rappresenti un indicatore prognostico di eventi cardiovascolari e come, all’interno di valutazioni epidemiologiche longitudinali, un aumento dell’1% del colesterolo HDL si associ ad una riduzione del 3% degli eventi vascolari²⁰. Le HDL esercitano infatti un’azione protettiva dall’aterosclerosi attraverso meccanismi multipli che includono sia il trasporto dai tessuti periferici al fegato dell’eccesso di colesterolo (“tra-

sporto inverso”) sia meccanismi indipendenti dal colesterolo, ad esempio l’effetto antiossidante delle HDL nei confronti dell’ossidazione delle LDL, gli effetti antinfiammatori diretti sulla parete arteriosa, gli effetti antitrombotici e profibrinolitici²⁰.

È possibile aumentare i livelli plasmatici di colesterolo HDL attraverso approcci sia farmacologici sia non farmacologici. La Tabella 1 sintetizza gli effetti sul colesterolo HDL di alcuni di tali interventi. Per quanto riguarda gli interventi non farmacologici (esercizio fisico regolare, sospensione del fumo, calo ponderale e moderato consumo di alcool) l’effetto finale è un aumento del colesterolo HDL variabile dal 5 al 15%. Aumenti decisamente superiori possono essere ottenuti con approcci farmacologici, in particolare con il rimonabant²¹ e con gli inibitori della proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo, enzima chiave nel metabolismo delle HDL. In realtà una delle prime applicazioni cliniche dei farmaci in grado di inibire questo sistema enzimatico si è rivelata assolutamente deludente. Nello studio ILLUMINATE, infatti, il torcetrapib in associazione all’atorvastatina, a fronte di un incremento del colesterolo HDL del 65%, ha determinato un significativo aumento degli eventi cardiovascolari (più del 25%) e della mortalità (+65%)²². Le ragioni dell’incremento di morbilità-mortalità rimangono da chiarire (incremento della pressione arteriosa, possibile produzione di HDL “malfunzionanti” o proinfiammatorie). Il dato sottolinea però il fatto che l’aumento del colesterolo HDL non può essere considerato di per sé un efficace e diretto *target* della terapia, ma va contestualizzato rispetto allo specifico tipo di intervento farmacologico. La terapia di associazione fra statine e farmaci in grado di aumentare la concentrazione plasmatica di HDL è al centro di numerosi programmi di ricerca clinica⁵.

In conclusione, nonostante gli indubbi successi ottenuti in prevenzione primaria e secondaria degli eventi aterosclerotici, soprattutto grazie alla diffusione delle statine, il rischio residuo di eventi cardiovascolari ri-

Tabella 1. Approcci farmacologici e non farmacologici al colesterolo HDL.

Intervento	Effetto sul colesterolo HDL (aumento %)
Esercizio fisico regolare	5-10%
Sospensione del fumo	5-8%
Calo ponderale	0.35 mg/dl per kg perso
Moderato consumo alcolico (max 30 g/die)	5-10%
Acido nicotinico	20-30%
Fibrati	10-20%
Statine	5-10%
Rimonabant	5-10%
Tiazolidinedioni	Circa 5%
Torcetrapib	Fino a 60-70%

mane alto anche nei soggetti trattati in modo appropriato. L'entità di tale rischio residuo nei grandi trial sulle statine è dell'ordine del 60-70%; questa consapevolezza deve orientare la ricerca di nuove strategie di prevenzione sia farmacologica sia non farmacologica integrando al meglio nuovi e vecchi indicatori di rischio, nuovi e vecchi interventi farmacologici, nuovi e vecchi interventi sullo stile di vita.

Riassunto

Nonostante gli indubbi successi ottenuti in prevenzione primaria e secondaria degli eventi aterosclerotici, soprattutto grazie alla diffusione delle statine, il rischio residuo di eventi cardiovascolari rimane alto anche nei soggetti trattati in modo appropriato. L'entità di tale rischio residuo nei grandi trial sulle statine è dell'ordine del 60-70%; questa consapevolezza deve orientare la ricerca di nuove strategie di prevenzione sia farmacologica sia non farmacologica integrando al meglio nuovi e vecchi indicatori di rischio, nuovi e vecchi interventi farmacologici, nuovi e vecchi interventi sullo stile di vita.

Parole chiave: Aterosclerosi; Prevenzione; Rischio cardiovascolare.

Bibliografia

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al, for 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.
2. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in US deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007; 356: 2388-98.
3. Libby P. The forgotten majority: unfinished business in cardiovascular risk reduction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1225-8.
4. 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.
5. Davidson MH. Reducing residual risk for patients on statin therapy: the potential role of combination therapy. *Am J Cardiol* 2005; 96: 3K-13K.
6. Grundy SM. Promise of low-density lipoprotein-lowering therapy for primary and secondary prevention. *Circulation* 2008; 117: 569-73.
7. Superko HR, King S 3rd. Lipid management to reduce cardiovascular risk: a new strategy is required. *Circulation* 2008; 117: 560-8.
8. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al, for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-35.
9. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al, for the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study. A randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 2437-45.
10. Leeper NJ, Ardehali R, deGoma EM, Heidenreich PA. Statin use in patients with extremely low low-density lipoprotein levels is associated with improved survival. *Circulation* 2007; 116: 613-8.
11. Alsheikh-Ali AA, Maddukuri PV, Han H, Karas RH. Effect of the magnitude of lipid lowering on risk of elevated liver enzymes, rhabdomyolysis, and cancer: insights from large randomized statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 409-18.
12. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al, for the 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: 1267-78.
13. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1291-7.
14. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
15. Zanchetti A, Hansson L, Clement D, for the HOT Study Group. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J Hypertens* 2003; 21: 797-804.
16. Turnbull F, for the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-35.
17. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography). *Circulation* 2007; 115: 402-26.
18. Kramer CM, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. ACCF/AHA 2007 clinical competence statement on vascular imaging with computed tomography and magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American College of Physicians Task Force on Clinical Competence and Training: developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society for Vascular Medicine and Biology. *Circulation* 2007; 116: 1318-35.
19. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2006; 114: 1761-91.
20. Rader DJ. Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. *J Clin Invest* 2006; 116: 3090-100.
21. Van Gaal L, Pi-Sunyer X, Despres JP, McCarthy C, Scheen A. Efficacy and safety of rimonabant for improvement of multiple cardiometabolic risk factors in overweight/obese patients. *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl 2): S229-S240.
22. 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.