

Regressione dell'aterosclerosi: mito o realtà?

Patrizia Presbitero, Veronica Lisignoli

*Unità Operativa di Cardiologia Interventistica
Istituto Clinico Humanitas - Rozzano (MI)*

Riassunto

La placca aterosclerotica anche non critica tende a progredire e può ulcerarsi dando origine a sindromi coronariche acute (68% dei casi di infarto avvengono su placche con stenosi inferiori al 50%). La coronarografia, che visualizza il lume vascolare non è in grado di individuare bene l'aterosclerosi coronarica che è una malattia della parete vasale. Tutti gli studi di regressione della placca aterosclerotica sono stati fatti con tecniche diverse dalla coronarografia, in particolare con l'utilizzo degli ultrasuoni intravascolari (IVUS). Questi ultimi vengono usati durante la coronarografia misurando placche con stenosi tra 20-50%, sottraendo dall'area del vaso il lume vasale. Lo studio CAMELOT ha confrontato due ipotensivi (amlodipina vs enalapril vs placebo) in 275 pazienti e ha dimostrato una mancata progressione dell'ateroma nei pazienti trattati con amlodipina, una modesta progressione con l'enalapril e una maggiore progressione con il placebo. Lo studio REVERSAL confrontando un regime di statine moderato (pravastatina 40 mg) con uno più aggressivo (atorvastatina 80 mg) in 500 pazienti, ha dimostrato una mancata progressione dell'aterosclerosi con quest'ultimo regime terapeutico. Lo studio che ha dimostrato una regressione della placca è l'ASTEROID: questo studio ha esaminato 507 pazienti che ricevevano un'alta dose di rosuvastatina (80 mg). Ad una riduzione delle LDL del 53% e ad un aumento delle HDL del 14%, rispetto al basale, si assisteva ad una regressione della placca del 63%. I parametri che al momento sembrano essere indipendentemente correlati alla regressione della placca sono: la riduzione delle LDL (almeno 85 mg/dl), l'aumento delle HDL (almeno del 14%) e una netta riduzione della PCR (proteina C reattiva). Il significato clinico della regressione della placca necessiterà di ulteriori trial clinici.

Summary

Atherosclerotic plaques, even when not severely stenotic, may progress and rupture causing acute coronary syndromes (with acute myocardial infarction and acute thrombotic occlusion on top of a less than 50% stenosis in an estimated 68% of the times). Coronary angiography allows optimal visualization of the vessel lumen but cannot adequately define the degree of intramural atherosclerosis. Studies on plaque regression have been performed with different techniques, such as intravascular ultrasound (IVUS). IVUS allows a more precise measurement of the mural encroachment of the atherosclerotic plaque, even mild to moderate, 20 to 50% stenoses can be accurately measured by subtracting the plaque area from the vessel wall area. The CAMELOT study compared two anti-hypertensive regimens (amlodipine vs. enalapril vs. placebo) in 275 patients and could demonstrate significant lack of plaque progression in patients treated with amlodipine, modest progression with enalapril and most plaque progression with placebo. The REVERSAL study, comparing moderate-dose (pravastatin 40 mg) with higher-dose (atorvastatin 80 mg) statin therapy in 500 patients demonstrated that the more aggressive cholesterol-lowering regimen was associated with lack of atherosclerosis progression. The study that was capable of actually demonstrating plaque regression was ASTEROID, with 507 patients receiving high-dose rosuvastatin (80 mg). A 53% reduction in LDL and a 14% increase in HDL cholesterol translated in a 63% regression of atherosclerotic plaque. Independent predictors of plaque regression were the absolute decrease in LDL-cholesterol (at least 85 mg/dl), increase in HDL (of at least 14%) and a decrease in PCR. The clinical significance of plaque regression, as determined by IVUS, will require further study.

Parole chiave: IVUS, Placca aterosclerotica, LDL, HDL, PCR

Key words: IVUS, Atherosclerotic plaque, LDL, HDL, PCR

Introduzione

Sappiamo ormai da 20 anni¹ che l'aterosclerosi è una malattia della parete vasale dovuta ad un continuo accumularsi di lipidi e, solo nella sua forma

più grave, quando la placca supera il 40% diventa una malattia che riduce il lume del vaso. Questo è rappresentato nella figura 1 che rappresenta la possibile sequenza di cambiamenti nell'arteria aterosclerotica. Quando inizia ad accumularsi la placca, l'ar-



teria si allarga per mantenere un'adeguata area del lume (negli stadi precoci della lesione c'è una supercompensazione). Quando però si arriva al 40% di stenosi, l'arteria non è più in grado di compensare allargandosi ad un ritmo sufficiente per prevenire il restringimento del lume e quindi il lume comincia a ridursi (Fig. 1).

La placca aterosclerotica tende a progredire e la sua progressione è direttamente correlata alla comparsa di eventi cardiovascolari avversi. Von Birgelen et al.² hanno controllato con la metodica degli ultrasuoni intravascolari (IVUS), una placca nel tronco comune di 56 pazienti correlandola con il rischio di eventi a distanza di 18 mesi: i pazienti con il più alto rischio di eventi mostravano la maggior progressione di placca. I pazienti in cui non vi era progressione, o addirittura avevano una regressione della malattia, non avevano eventi al follow-up.

Inoltre la placca non critica può avere effetti clinici molto importanti. Una grossa placca con un cappuccio fibroso spesso, può produrre un'angina da sforzo, mentre una placca che non riduce significativamente il lume vasale, ma con un cappuccio fibroso sottile, che quindi si può rompere, può provocare la formazione di un trombo endoluminale e quindi una sindrome coronarica acuta. Dall'altra parte è noto che solo il 30-35% degli eventi coronarici acuti avvengono su placche che causano una stenosi > 50%. Tutti gli altri avvengono su placche non critiche.

Tecniche per valutare la placca aterosclerotica

La coronarografia visualizza il lume vascolare, ma

essendo la coronaropatia una malattia della parete vascolare può non vedere o sottostimare le placche aterosclerotiche (Fig. 2).

Gli studi sulla placca perciò hanno dovuto ricorrere ad altre tecniche, diverse dalla coronarografia.

Una piccola esperienza è stata fatta con la risonanza magnetica. Corti et al.³ hanno studiato l'aterosclerosi aortica e carotidea in 18 pazienti con grave ipercolesterolemia a 6 e 12 mesi dopo trattamento con simvastatina. Hanno studiato lo spessore e l'area della parete vasale (la diminuzione della parete vasale era un surrogato della regressione della placca aterosclerotica). Dopo 12 mesi di trattamento hanno trovato una riduzione dell'area aortica dell'8% e di quella carotidea del 15%.

Su vasi piccoli come le coronarie, la RM non dà buone immagini per la bassa risoluzione spaziale e gli artefatti correlati al flusso sanguigno e al suo movimento, per cui quasi

tutti gli studi sulla regressione della placca sono stati condotti con l'IVUS. Gli ultrasuoni ad alta frequenza vedono non solo il lume coronarico, ma la struttura della parete vasale. Si usano sonde da 30-40 MH che vengono condotte all'interno del vaso ad una velocità di 0.5 mm/sec ottenendo 30 immagini al secondo. La risoluzione assiale è di 50-80 micron e 200-250 micron lateralmente. Per misurare la placca si calcola

l'area media del vaso tracciando una linea intorno al vaso a livello della membrana elastica esterna che si trova tra la media, che è scura, e l'avventizia che è brillante e si sottrae da questa il lume vasale (Fig. 3). Questo viene ripetuto per ogni immagine per 3-5 cm di lunghezza a seconda degli studi. Il parametro che nei vari studi è stato calcolato è la percentuale di volume dell'ateroma (PAV) che equivale alla sommatoria di tutte le aree a cui viene sottratta la somma

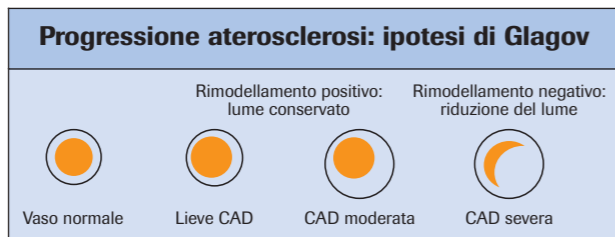


Fig. 1 - Patogenesi della malattia aterosclerotica: il vaso si dilata e i depositi lipidici si accumulano nella parete. Per ostruzioni superiori del 40% inizia un restringimento anche del lume vasale (CAD: coronary artery disease).

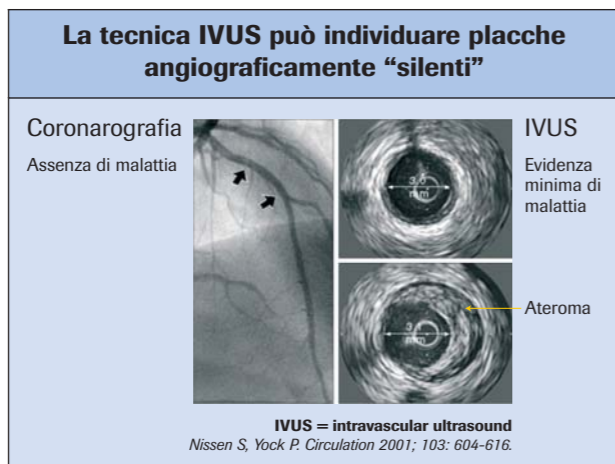


Fig. 2 - Tecnica IVUS (intravascular ultrasound) consente di individuare una placca aterosclerotica silente alla coronarografia.

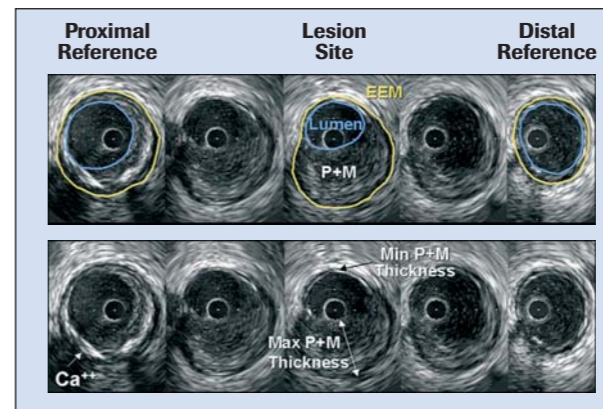


Fig. 3 - A livello della lamina elastica esterna (EEM) viene tracciato il bordo per calcolare l'area media del vaso. Il volume della placca viene misurato sottraendo all'area il lume vasale. Tale calcolo viene ripetuto per ogni immagine per 4-5 cm [P+M: placca+media].

di tutti i lumi, divisa la sommatoria di tutte le aree. Il secondo parametro che viene considerato è il volume totale dell'ateroma (TAV) che è dato dalla somma di tutte le aree meno la somma di tutti i lumi (di solito calcolata nei 10 mm di segmento vasale più malato). Oltre la misurazione della quantità, l'IVUS permette di misurare la qualità della placca. Le placche fibrose stabili sono più ecogene con un cappuccio fibroso più spesso. Le placche vulnerabili sono caratterizzate da un cappuccio fibroso sottile e un largo core lipidico che appare sonoluceto (nero). Il calcio invece si evidenzia con un ecoriflettenza che impedisce la definizione dei contorni per cui le placche calcifiche non vengono calcolate negli studi di regressione di placca. Inoltre per avere confrontabilità nel dato di base e in quello al follow-up vengono segnati dei marker come biforcazione di vasi o intersecazione con vene.

Studi con IVUS che hanno esaminato la possibilità di regressione della placca aterosclerotica

Su JAMA del 2004 escono i primi due importanti trial di studio sulla possibilità di regressione della placca aterosclerotica: uno sul trattamento ipolipemizzante e uno sul trattamento ipotensivo che mostrano entrambi che è possibile una riduzione della progressione dell'aterosclerosi. Entrambi sono fatti su grandi numeri (150 e 500 pazienti) usando un rigoroso metodo IVUS.

Il primo è lo studio CAMELOT⁴ che ha confrontato due ipotensivi (amlodipina ed enalapril) con placebo in 1991 pazienti con stenosi coronarica documentata angiograficamente rispetto agli eventi avversi al follow-up. In un sottogruppo di 275 pazienti veniva valutata la placca ateromasica non critica in una coronaria in cui non veniva fatta l'angioplastica, misurata con l'IVUS di base e a 24 mesi di follow-up. Il cambiamento medio nella percentuale di volume dell'ateroma era 0.5 per il gruppo trattato

con l'amlodipina, 0.8 per l'enalapril e 1.3 per il placebo: differenze che però non erano statisticamente significative. Nel sottogruppo con pressione sistolica superiore alla media il gruppo amlodipina mostrava una progressione significativamente minore in confronto al placebo. In aggiunta veniva riscontrata una relazione continua tra riduzione nella pressione arteriosa e riduzione della progressione dell'aterosclerosi.

Il miglior comportamento dell'amlodipina a parità di effetto ipotensivo può imputarsi ad altri effetti che il farmaco può avere oltre a quello di abbassare la pressione arteriosa, tipo l'attività antiossidante, l'inibizione della proliferazione di cellule muscolari

lisce o l'aumentata produzione di ossido nitrico endoteliale.

Sempre nel 2004 lo studio REVERSAL⁵ ha confrontato due regimi terapeutici di statine in più di 500 pazienti con coronaropatia angiograficamente documentata: uno di 40 mg di pravastatina che è stato dimostrato produrre un abbassamento moderato di LDL confrontato con 80 mg di atorvastatina, regime dimostratosi produrre un abbassamento più importante del colesterolo. Una placca aterosclerotica angiograficamente minore del 50% veniva misurata con IVUS di base e a 18 mesi di distanza. La modificazione nel volume dell'ateroma era positiva nel gruppo della pravastatina indicando una netta regressione, mentre era negativo, (anche se di solo 0.4%), mostrando una mancata progressione della malattia, nel gruppo atorvastatina. Esaminando i 10 mm di segmento dove si concentrava la placca più estesa, si vedeva una netta regressione della placca in ambedue i gruppi, anche se più marcata nel gruppo con atorvastatina. Nel sottogruppo di pazienti con bassi livelli di colesterolo di base, ci fu progressione di malattia nel gruppo trattato con pravastatina e non progressione in quello trattato con atorvastatina.

Questo dato si affianca a studi più piccoli sempre con alte dosi di statine che avevano dato risultati analoghi. In uno di questi studi⁶ una combinazione

di simvastatina e niacina aveva prodotto una riduzione nella severità angiografica delle stenosi coronariche in 33 pazienti con colesterolo normale e bassi livelli di HDL in confronto con i pazienti trattati con placebo o antiossidanti.

Un altro studio⁷ aveva mostrato in 79 pazienti trattati con atorvastatina 80 mg una riduzione dello spessore dell'intima-media carotidea con l'IVUS in confronto a 82 pazienti trattati con pravastatina 40 mg. Una aspetto importante dello studio REVERSAL⁵ è che nel gruppo atorvastatina vi fu anche una diminuzione nella proteina C reattiva (PCR) del 36% in confronto con 5.2% nel gruppo pravastatina facendo pensare che un effetto sulla riduzione dell'infiammazione potrebbe contribuire al rallentamento del processo aterosclerotico.

Un anno dopo lo stesso autore rivedeva i dati del REVERSAL in un lavoro sul *N Eng J Med*⁸ e notava che non c'era una stretta correlazione tra la riduzione dei valori di LDL e la riduzione dei livelli di PCR, a dimostrazione che

la riduzione nella PCR indotta dalla statina è largamente non correlata alla diminuzione delle LDL. Inoltre era evidente una riduzione dell'aterosclerosi nei pazienti con la maggiore riduzione nei livelli di PCR, mentre non si vedeva in quelli con la maggiore riduzione di LDL.

La riduzione nell'infiammazione prodotta dalla terapia con statine può coinvolgere molti meccanismi: 1) effetto diretto sulla produzione epatica di PCR; 2) riduzione nei livelli di lipidi pro-aterogeni e pro-infiammatori; 3) effetto diretto anti-infiammatorio sulla parete vasale; 4) aumento dei livelli di HDL.

E veniamo agli studi che sono andati oltre la mancata progressione dell'aterosclerosi, dimostrando una riduzione della placca.

Il primo studio⁹ ha coinvolto 40 pazienti e ha dimostrato una riduzione dell'ateroma dopo 15 mesi (una prima valutazione veniva fatta anche a 3 mesi) di trattamento con simvastatina 40 mg che potevano essere portati a 80 mg se non si raggiungeva un valore di LDL inferiore a 3 mmol/L. I pazienti erano

pochi e la lunghezza del segmento esaminato di soli 5.9 mm.

Il secondo studio¹⁰, in doppio cieco, in 48 pazienti con sindrome coronarica acuta trattata con atorvastatina 20 mg versus placebo, dimostrava la regressione della placca in un segmento di 8.9 mm dopo 6 mesi di trattamento. Il grado di riduzione del volume della placca era positivamente correlato con la riduzione percentuale di LDL anche nei pazienti con bassi livelli basali di LDL. Il limite di questo studio è che la misurazione veniva fatta sullo stesso vaso responsabile della sindrome coronarica acuta nel

segmento immediatamente precedente o seguente la PTCA. Probabilmente placche vulnerabili come quelle che caratterizzano le sindromi coronariche acute regrediscono con trattamento ipolipemizzante aggressivo anche in relativamente poco tempo (6 mesi).

Ma lo studio più importante sulla regressione della placca è stato lo studio ASTEROID¹¹. 507 pazienti con una lesione coronarica < 50% in un

vaso non target sono stati esaminati con l'IVUS. 349 pazienti sono stati disponibili al controllo a 24 mesi. Tutti i pazienti ricevevano un'alta dose di rosuvastatina (40 mg). Il colesterolo LDL a fine studio arrivava a 60 mg/dl con una riduzione del 53% rispetto alla base; l'HDL era 49 mg/dl con un aumento del 14% rispetto al basale. La PAV diminuiva dello 0.98% e la mediana del 0.79%. Il cambiamento medio della TAV era -6.1 mm² che rappresenta una riduzione mediana nel volume dell'ateroma del 9.1%. Rispetto all'end-point primario (diminuzione di PAV e TAV), vediamo che il 63% dei pazienti mostrano una regressione, ma il 36% mostra stabilità o una progressione. Nonostante fosse richiesto in questo studio un alto livello di evidenza, tutti e 3 i parametri (PAV, TAV e TAV nell'area più malata) mostravano una riduzione dell'aterosclerosi avendo raggiunto livelli di LDL e HDL che non erano mai stati raggiunti nei trial precedenti.

La figura 4 mostra un'analisi di regressione lineare che conferma un'alta correlazione tra le LDL medie

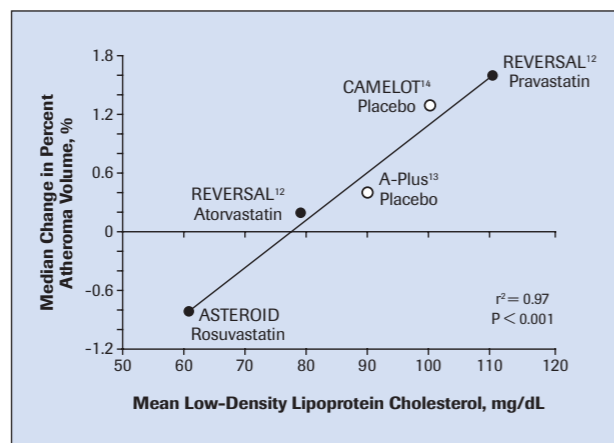


Fig. 4 - Relazione tra i livelli medi di colesterolo LDL e PAV (Percentuale di Volume dell'Ateroma) nei diversi studi clinici che hanno utilizzato statine.

raggiunte nei vari trial e il ritmo di progressione medio del PAV (percentuale di volume dell'ateroma). Sembrerebbe da questa retta che non esista una soglia al di sotto della quale il beneficio della statina non è più evidente. Se il nostro obiettivo è la regressione della malattia, più basse sono le LDL meglio è. I limiti di questo studio sono di non essere randomizzato, senza un gruppo di controllo con un trattamento meno aggressivo, di avere accettato solo pazienti che non avevano mai assunto statine e di non poter dir nulla sulle stenosi critiche.

Importanza dell'aumento di HDL ai fini della regressione della placca aterosclerotica

Dallo studio ASTEROID è emerso un altro dato importante, il raggiungimento di un elevato innalzamento delle HDL durante il trattamento. Ciò faceva pensare che gli alti livelli di HDL potessero giocare un ruolo insieme all'abbassamento delle LDL nella regressione dell'aterosclerosi.

Questo dato era già stato sottolineato in uno studio del 2003¹² che aveva seguito l'effetto dell'ApoA1 Milano, che è una variante dell'apolipoproteina A-1, praticamente un'HDL esogena su 47 pazienti con sindrome coronarica acuta a distanza di 5 settimane di trattamento endovenoso e l'aveva confrontata con placebo. La PAV diminuiva del 1.06% nel gruppo trattato, mentre rimaneva sostanzialmente uguale nel placebo. Il cambiamento medio nella TAV era -2.9 mm³ nel placebo, mentre era di ben 14 mm³ nel gruppo trattato. Lo studio era molto piccolo e non permetteva di trarre conclusioni definitive. Tuttavia il raggiungimento di risultati così buoni in poco tempo (5 settimane) può far pensare che la terapia con questo HDL-simile possa produrre un effetto sulla regressione, più in fretta della terapia convenzionale ipolipemizzante, per lo meno nelle sindromi coronariche acute.

Per verificare questa ipotesi, lo stesso autore dell'ASTEROID ha messo insieme 4 importanti studi (REVERSAL, CAMELOT, ACTIVATE, ASTEROID) facendo un'analisi post hoc per determinare il contributo relativo della riduzione delle LDL e dell'aumento delle HDL indotti dalle statine, sulla progressione dell'ateroma¹³. I pazienti valutati di base e al follow-up sono 1455. La media LDL passa da 124 a 87 mg/dl, mentre la media HDL da 42.5 a 45.1

mg/dl; la CPR da 2.8 a 2 mg/dl. La PAV aumentò di una percentuale media di 0.5% e la TAV diminuì di 2.4 mm³: questa apparente divergenza nei risultati può riflettere gli effetti del rimodellamento arterioso. Nell'analisi multivariata i fattori predittivi indipendenti dei cambiamenti nella PAV erano la PAV di base, livelli di LDL e HDL, diabete, ipertensione ed età; quelli per la TAV erano TAV di base, LDL e HDL, indice di massa corporea ed età. I pazienti che andavano incontro ad una sostanziale regressione dell'ateroma avevano durante il trattamento livelli più bassi di LDL e livelli più alti di HDL. Livelli aumentati di HDL sopra la media e di LDL minori della media erano associati con il maggior grado di regressione dell'ateroma. È la prima volta che un aumento dei livelli di HDL è stato dimostrato essere un fattore indipendente di regressione dell'aterosclerosi.

Per riassumere, una riduzione dei valori di LDL al di sotto di 87 mg/dl, se accompagnato ad un aumento dell'HDL del 7.5% è associato con una regressione dell'aterosclerosi. Fibrati e niacina che aumentano HDL possono avere un'azione sulla regressione dell'aterosclerosi come dimostrato da Brown⁶.

Le HDL sarebbero ateroprotettive e insieme all'Apo A-1 sono state dimostrate correlare inversamente con l'incidenza di malattia cardiovascolare negli studi epidemiologici.

I modi in cui le statine alzerebbero i livelli di HDL potrebbero essere: aumentando l'espressione di APO A-1 e riducendo il rimodellamento delle HDL come conseguenza dell'abbassamento dei livelli di trigliceridi.

Rimane da dimostrare che l'abbassamento di LDL e l'aumento delle HDL si trasformano in benefici chimici. Tuttavia sembra ragionevole favorire quegli interventi terapeutici che abbiamo come obiettivo: ridurre i livelli di LDL e PCR, aumentare i livelli di HDL.

Effetto degli stent sulla placca ateromasica

Gli stent schiacciano la placca aterosclerotica e rompono con le loro maglie il cappuccio fibroso. Con questo meccanismo si è pensato potessero ridurre e stabilizzare la placca. Su questo c'è pochissima esperienza clinica e pochi dati sperimentali. Moreno nel 2003 nell'animale ha dimostrato che gli stent riducono l'area lipidica e creano una nuova area fibrotica più importante per gli stent metallici e

molto sottile per gli stent medicati. Tuttavia nella pratica clinica, Mercado¹⁴ valutando i risultati a distanza di pazienti trattati con angioplastica coronarica in 14 grossi studi, non ha trovato differenza nei risultati a distanza di un anno nei pazienti trattati per stenosi critiche o per placche non critiche. In questi ultimi l'incidenza di morte e infarto o rivascolarizzazione era del 17%, cioè superiore a quella che ci aspetteremmo dalla storia naturale di queste placche. Non ci sarebbe quindi un vantaggio sostanziale nel trattare i pazienti con placche aterosclerotiche non critiche al fine di prevenire eventi clinici sfavorevoli.

Conclusioni

- 1) È dimostrato che la riduzione delle LDL con statine rallenta la progressione dell'aterosclerosi e può indurre una regressione se si raggiungono livelli molto bassi di LDL.
- 2) L'aumento delle HDL e la diminuzione della

PCR possono indurre la regressione dell'aterosclerosi.

- 3) Il mantenimento di una bassa pressione arteriosa può ridurre la progressione dell'aterosclerosi.
- 4) Gli stent possono stabilizzare la placca aterosclerotica ma non migliorano l'outcome clinico.

C'è bisogno di nuova ricerca indirizzata a capire:

- 1) Perché il 25% dei pazienti in cui si raggiunge un livello ottimale di pressione, LDL e HDL continuano a manifestare progressione della malattia. È chiaro che in questi soggetti ci sono altri fattori al momento non identificati, che influenzano la progressione della placca.
- 2) Che relazione esiste tra la progressione della placca aterosclerotica e l'incidenza di eventi cardiovascolari a distanza. Trial clinici su grandi numeri sono in corso e ci aspettiamo da loro una risposta a questa domanda. Fino ad allora la risposta se la regressione dell'aterosclerosi è mito o realtà rimane ancora insoluta.

Bibliografia

1. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Koletis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371-5.
2. von Birgelen C, Hartmann M, Mintz GS, van Houwelingen KG, Deppermann N, Schmermund A, Böse D, Eggebrecht H, Neumann T, Gössl M, Wieneke H, Erbel R. Relationship between cardiovascular risk as predicted by established risk scores versus plaque progression as measured by serial intravascular ultrasound in left main coronary arteries. *Circulation* 2004; 110: 1579-1585.
3. Corti R, Fayad ZA, Fuster V, Worthley SG, Helft G, Chesebro J, Mercuri M, Badimon J. Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions; a longitudinal study by high-resolution, noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2001; 104: 249-252.
4. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 292: 2217-2225.
5. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071-1080.
6. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, Dowdy A, Marino EK, Bolson EL, Alaupovic P, Frohlich J, Serafini L, Huss-Frechette E, Wang S, DeAngelis D, Dodek A, Albers J. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1583-92.
7. 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: 2055-2060.
8. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, Orazem J, Magorien RD, O'Shaughnessy C, Ganz P. Statin therapy, LDL cholesterol, C-Reactive Protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 29-38.
9. Jensen LO, Thyssen P, Pedersen KE, Stender S, Haghfelt T. Regression of coronary atherosclerosis by simvastatin: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 2004; 110: 265-270.
10. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, Shimada K, Kurata T, Sato H, Daida H. 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: 1061-1068.
11. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, JC Tardif, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu EM. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis; the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556-1565.
12. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Cooper CJ, Yasin M, Eaton GM, Lauer MA, Sheldon WS, Grines CL, Halpern S, Crowe T, Blankenship JC, Kerensky R. Effect of recombinant ApoA-1 milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2292-2300.
13. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, Wolski K, Crowe T, Desai MY, Hazen SL, Kapadia SR, Nissen SE. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007; 297: 499-508.
14. Mercado N, Maier W, Boersma E, Bucher C, de Valk V, O'Neill WW, Gersh BJ, Meier B, Serruys PW, Wijns W. Clinical and angiographic outcome of patients with mild coronary lesions treated with balloon angioplasty or coronary stenting; implications for mechanical plaque sealing. *Eur Heart J* 2003; 24: 541-551.