- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:32:50

Le promesse delle statine

Antonio Capurso

Cattedra di Geriatria e Gerontologia, Università degli Studi, Bari

Key words:
Plaque rupture; Pleiotropic effects; Statins.

Statins, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors, are a class of drugs with a potent lipid-lowering effect that have been shown to reduce LDL cholesterol by 35-45% at therapeutic doses. Recent trials have demonstrated that in subjects with coronary artery disease, an aggressive treatment with high doses of statins, which lowers LDL cholesterol below 100 mg/dl, can obtain better results in terms of reduction of cardiovascular events, compared to the currently used dosage of statins.

The pharmacologic effect of statins is far beyond the mere reduction of LDL cholesterol, in that it has been demonstrated that they are able to inhibit the proliferation of smooth muscle cells and macrophages, to restore the endothelial activity, and to inhibit the inflammatory response of macrophages. These effects have been called "pleiotropic effects" of statins. These metabolic activities of statins play an important role in contrasting the inflammatory elements of the atherosclerotic plaque.

The atherosclerotic plaque is formed by a lipid core and a fibrous cap. Smooth muscle cells, macrophages and T lymphocytes are present in the plaque, particularly in the fibrous cap. In stable plaques, smooth muscle cells produce extracellular matrix, i.e. collagen and elastin, which strengthens the fibrous cap. In the presence of inflammatory stimuli, primarily oxidized LDL, T lymphocytes activate macrophage and smooth muscle cells to secrete cytokines and proteolytic enzymes, the collagenolytic metalloproteases, that can weaken the extracellular matrix and rupture the fibrous cap. A local thrombotic mechanism starts in the ruptured plaque, promoted by the tissue factor released by macrophages in the lipid core of the plaque, which can propagate to the coronary lumen with total occlusion.

Statins have been demonstrated to contrast the inflammatory activity of macrophages and smooth muscle cells, inducing smooth muscle cells to secrete extracellular matrix which strengthens the fibrous cap and prevents rupture. At present, the primary target of statins is LDL cholesterol reduction, but with additional effects on the inflammatory cell of the plaque with a reduction in macrophages and secretion of collagenolytic metalloproteases and reinforcing the fibrous skeleton of the plaque by increasing the content of interstitial collagen.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (3): 224-229)

© 2001 CEPI Srl

Relazione presentata al Simposio "L'evoluzione della terapia con statine: dosaggi, effetti ed impieghi terapeutici" - 61° Congresso Nazionale della Società Italiana di Cardiologia (Roma, 16-20 dicembre 2000).

Per la corrispondenza:

Prof. Antonio Capurso

Cattedra di Geriatria e Gerontologia
Università degli Studi
Piazza Giulio Cesare, 11
70124 Bari
E-mail: a.capurso@geriatria.uniba.it

Verso la metà degli anni '70 fu scoperta una nuova categoria di farmaci ipocolesterolemizzanti, le statine, che agivano inibendo l'enzima che converte l'HMG-CoA in mevalonato.

La prima statina fu la mevastatina, isolata da Endo et al.[1] nel 1976 da una cultura di *Penicillum*. Due anni dopo, nel 1978, Brown et al.[2] dimostrarono che l'effetto ipocolesterolemizzante della mevastatina era dovuto all'inibizione competitiva della mevastatina sull'HMG-CoA reduttasi, l'enzima che converte l'HMG-CoA in mevalonato. Le successive statine, tutte di parziale o totale sintesi chimica, hanno mostrato di possedere effetti ipocolesterolemizzanti ancora maggiori, con una riduzione media del colesterolo LDL del 35-45%. L'ultima in ordine cronologico, la cerivastatina, è una "microstatina" che agisce a dosi 100 volte inferiori a quelle delle altre statine, pur con uguale effetto ipocolesterolemizzante.

I trial di prevenzione primaria e secondaria effettuati con le prime statine, simvastatina e pravastatina, tennero fede alle promesse di queste molecole. Il 4S[3], il primo dei grandi trial di prevenzione secondaria effettuato con statine e condotto su 4444 soggetti ipercolesterolemici infartuati trattati con simvastatina, ed il WOSCOPS[4], un trial di prevenzione primaria effettuato su 6595 soggetti ipercolesterolemici senza segni di malattia coronarica in atto, dimostrarono che la riduzione del colesterolo LDL rispettivamente del 35 e 26% si associava ad una riduzione del rischio relativo di infarto miocardico fatale e non fatale rispettivamente del 34 e del 31%. In seguito si vide che questi benefici si estendevano anche ai soggetti anziani. Infatti, una metanalisi condotta su cinque studi clinici randomizzati per un totale di 30 817 pazienti, ha dimostrato che nei soggetti di età > 65 anni trattati con statine ad una riduzione media del colesterolo LDL del 28% si associava

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:32:50

una riduzione del 31% del rischio relativo per eventi coronarici[5].

Fino a quale livello ridurre il colesterolo LDL

I dati dei principali trial sulle statine avevano raggiunto conclusioni contrastanti sul livello di colesterolo LDL ottimale. Lo studio CARE[6], uno studio di prevenzione secondaria condotto su 3583 uomini e 576 donne con infarto miocardico e con bassi livelli di colesterolo totale (< 240 mg/dl) trattati con pravastatina, dimostrava che livelli di colesterolo LDL < 125 mg/dl non mostravano ulteriori benefici in termini di riduzione del rischio. Il WOSCOPS[7], a sua volta, concludeva che in prevenzione primaria i massimi benefici in termini di riduzione del rischio relativo si ottenevano dopo una riduzione del colesterolo LDL del 24% per cui ulteriori benefici erano improbabili per livelli più bassi di colesterolo LDL.

In seguito, tuttavia, due trial di prevenzione secondaria hanno chiarito definitivamente questo punto, il Post CABG[8] e l'AVERT[9].

Il Post CABG fu uno studio in cui 1351 pazienti sottoposti a bypass coronarico furono trattati con lovastatina a basse dosi (5-10 mg/die) o ad alte dosi (40-80 mg/die). Rispetto al gruppo trattato con basse dosi, il gruppo con alte dosi di lovastatina mostrò una riduzione del rischio di occlusione del bypass del 29%, di eventi coronarici maggiori del 18% e di intervento di rivascolarizzazione del 25%. Nei soggetti con terapia "aggressiva" ad alte dosi il colesterolo LDL era stato ridotto a 95 mg/dl mentre nel gruppo con trattamento a basse dosi, il colesterolo LDL era rimasto a 135 mg/dl.

Lo studio AVERT ha invece confrontato gli effetti di alte dosi di atorvastatina (80 mg/die) vs l'intervento di angioplastica in soggetti affetti da coronaropatia monobivasale. Nei soggetti trattati con terapia farmacologica "aggressiva" ad alte dosi, che aveva ridotto il colesterolo LDL ad un valore medio di 77 mg/dl, si osservò rispetto al gruppo operato di angioplastica, una minore incidenza di eventi ischemici del 36%, una significativa riduzione degli interventi di rivascolarizzazione (12 vs 16%) ed un significativo ritardo nella comparsa del primo evento ischemico a 6 mesi dall'inizio dello studio.

Questi due trial hanno dimostrato che una terapia ipocolesterolemizzante "aggressiva" con statine è in grado di ridurre significativamente la progressione dell'aterosclerosi e della coronaropatia, senza peraltro incrementare il rischio non cardiovascolare. Pertanto, l'attuale orientamento nel trattamento di pazienti con coronaropatia è quello di impiegare statine ad alte dosi per ridurre il colesterolo LDL ben al di sotto di 100 mg/dl, con un target proponibile di 70 mg/dl. Sono comunque in corso altri trial che si propongono di valutare gli effetti sulla coronaropatia a livelli di colesterolo LDL ancora più bassi.

L'effetto delle statine è soltanto ipocolesterolemizzante?

Numerosi studi hanno dimostrato che l'azione delle statine va ben oltre il mero effetto ipocolesterolemizzante. Numerosi studi hanno dimostrato che le statine posseggono oltre all'azione ipocolesterolemizzante anche altri effetti, denominati "effetti pleiotropici". Questi effetti, che coinvolgono le cellule endoteliali, le cellule muscolari lisce, i monociti-macrofagi ed i linfociti T, interferiscono notevolmente nella fisiopatologia della placca aterosclerotica e nell'evoluzione della placca stessa.

La fisiopatologia della placca aterosclerotica

L'evoluzione della placca aterosclerotica dipende essenzialmente da quattro cellule: macrofagi, cellule muscolari lisce, cellule endoteliali e linfociti T.

Il processo di formazione della placca inizia dalle LDL ossidate. Queste LDL penetrano nella regione sottoendoteliale attraverso stomi intercellulari e qui si accumulano. Tuttavia, già prima di attraversare l'endotelio, queste LDL ossidate stimolano fortemente le cellule endoteliali a secernere chemochine con effetto di attrazione sui monociti circolanti. Queste molecole, la selectina, la VCAM (*vascular cell adhesion molecule*), la ICAM (*intercellular adhesion molecule*) ed altre citochine simili attraggono sull'endotelio i monociti che dapprima aderiscono all'endotelio, poi penetrano nello strato sottoendoteliale ove assumono le caratteristiche di macrofagi e fagocitano le LDL ossidate trasformandosi in cellule schiumose. Questi macrofagi infarciti di lipidi costituiscono il core lipidico (la parte centrale) dell'ateroma. I macrofagi, però, sono presenti in discreta quantità anche nel cappuccio fibroso della placca.

Le cellule muscolari lisce, che sono soprattutto nel cappuccio fibroso, provengono invece dal miocardio sottostante, avendo subito un processo di sdifferenziazione.

L'aterosclerosi: un processo flogistico immuno-mediato

I macrofagi e le cellule muscolari lisce sono le cellule responsabili dell'evoluzione della placca. Nell'ateroma in fase stabile i macrofagi sono inattivi mentre le cellule muscolari lisce secernono matrice extracellulare in forma di collagene, elastina e mucopolisaccaridi, che formano un tessuto connettivo che rinforza la capsula fibrosa[10] (Fig. 1).

A seguito di stimoli di varia natura, particolarmente da parte di LDL ossidate, la situazione di quiescenza della placca si modifica in una condizione reattiva-infiammatoria. I linfociti T presenti nella placca ven-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:32:50

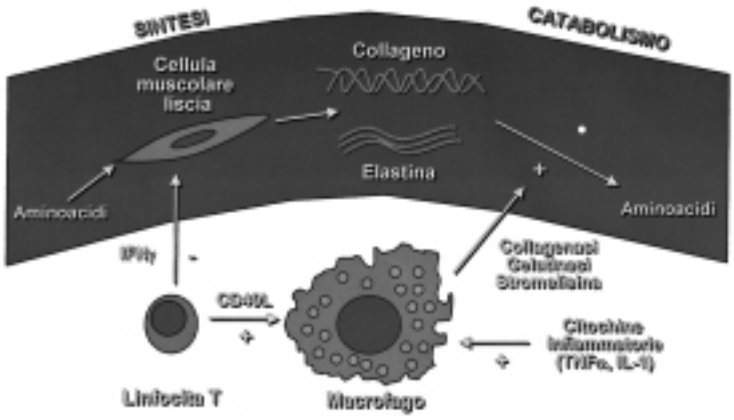

Figura 1. *Ruolo dei macrofagi e delle cellule muscolari lisce nella placca aterosclerotica. In grigio scuro: cappuccio fibroso; IFN = interferone; IL = interleuchina; TNF = fattore di necrosi tumorale.*

gono attivati per primi e secernono citochine infiammatorie, particolarmente una citochina, la CD40 "ligand" (CD40L), una glicoproteina di superficie della famiglia delle citochine TNF-α[11,12] (Fig. 2). Questa citochina interagisce con il recettore di superficie CD40, un'altra glicoproteina di superficie con elevato grado di omologia con il recettore del TNF-α, situato sulla superficie dei macrofagi, delle cellule muscolari lisce e delle cellule endoteliali. A seguito di questa stimolazione recettoriale, queste cellule vengono attivate e producono a loro volta altre citochine[12]. I macrofagi secernono soprattutto enzimi litici della famiglia delle metalloproteasi (collagenasi, elastasi, gelatinasi, stromelisina) che attaccano il collagene e gli altri componenti connettivali della capsula fibrosa, frammentandoli e indebolendo in tal modo la consistenza del cappuccio fibroso della placca stessa. I macrofagi inoltre secernono anche grandi quantità di fattore tessutale, un importante fattore della "cascata" coagulativa che favorisce la trombosi locale. Anche le cellule muscolari lisce, a seguito dei segnali infiammatori provenienti dai linfociti T, particolarmente l'interferone-γ, modificano il loro stato secretorio per cui cessano di produrre matrice extracellulare ed iniziano a secernere anch'esse metalloproteasi e citochine infiammatorie. Anche le cellule endoteliali, attivate dalle stesse citochine, secernono a loro volta molecole di adesione (VCAM, ICAM, E-selectin), citochine pro-infiammatorie e metalloproteasi.

Il processo flogistico della placca e i fattori di trascrizione nucleare

Le cellule dell'"infiammazione" della placca, cioè i macrofagi, le cellule muscolari lisce, i linfociti T e le cellule endoteliali, posseggono sulla membrana cellulare numerosi recettori fra cui alcuni specifici per le LDL ossidate e per le citochine coinvolte nell'aterosclerosi cioè CD40L, interferone-γ, interleuchina-6, ed altre. Vi sono anche altri recettori attivati da virus, dal lipopolisaccaride, dai prodotti glicati che si formano in corso di diabete, o dallo "shear stress" nel corso di ipertensione arteriosa. L'attivazione di uno o

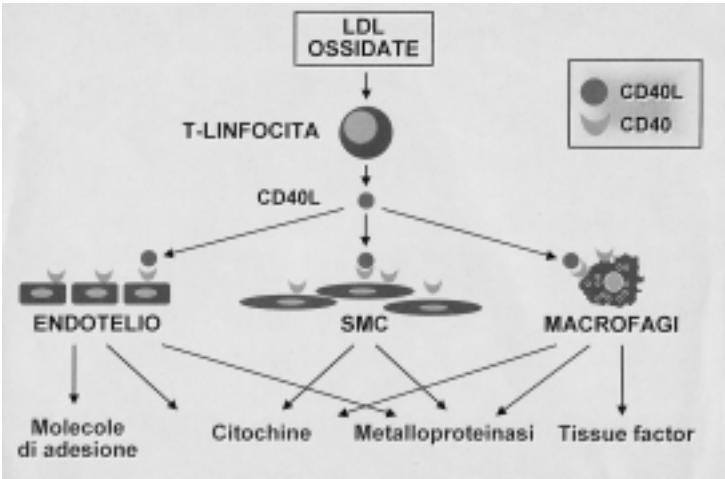

Figura 2. *Processo di attivazione infiammatoria della placca a partenza dalle LDL ossidate. SMC = cellule muscolari lisce.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:32:50

più di questi recettori di membrana avvia nel citoplasma di queste cellule infiammatorie una cascata di eventi che porterà all'attivazione di geni[13-16]. Il primo di questi eventi è la produzione di *reactive oxygen species* che attivano la fosforilazione di una chinasi, la Ik-B chinasi, la quale a sua volta separa la frazione inibitoria I-kB dal fattore di trascrizione nucleare NF-kB; quest'ultimo, liberato dall'inibitore I-kB, migra nel nucleo ove promuove la trascrizione di fattori coinvolti nell'infiammazione: metalloproteasi, fattore tessutale, molecole di adesione, citochine infiammatorie, ecc.

La placca a rischio di rottura

Le metalloproteasi (collagenasi, elastasi, stromelisina) secrete dai macrofagi frammentano il collagene del cappuccio fibroso, particolarmente nella sede della "spalla" della placca, ove generalmente si affollano i macrofagi. In questa sede il cappuccio fibroso si assottiglia e si indebolisce per cui, specie nelle placche "giovani" con un cappuccio fibroso sottile, questi potrà fissurarsi o rompersi del tutto[17,18]. Attraverso questa rottura il sangue penetra nella placca, arrivando a contatto con i macrofagi del core lipidico. La presenza in questa sede di fattore tessutale secreto dai macrofagi[12] scatena un processo trombotico locale che si propaga per via retrograda, attraverso la stessa fessura, al lume della coronaria. Quando il processo trombotico occlude completamente la coronaria si ha l'infarto miocardico. È stato calcolato che il 10% delle placche si fissurano e di queste soltanto il 10% giunge all'occlusione totale. È stato anche osservato che il 75% degli infarti miocardici è dovuto ad una rottura della placca, con un meccanismo trombotico attivato dal fattore tessutale, mentre il 25% si origina da un'erosione endoteliale con un meccanismo trombotico promosso dalle piastrine.

L'effetto ipocolesterolemizzante delle statine

Occorre considerare che le statine sono nate come farmaci ipocolesterolemizzanti. L'effetto ipocolesterolemizzante è inizialmente dovuto ad un'inibizione competitiva dell'enzima HMG-CoA reduttasi, che converte l'HMG-CoA in mevalonato. In tal modo viene inibita la sintesi intracellulare sia del colesterolo sia di altri prodotti quali i gruppi *farnesyl* e *geranyl-geranyol*. Questi ultimi, denominati anche gruppi isoprenoidi, sono implicati nei meccanismi di crescita e moltiplicazione cellulare, legandosi come co-fattori a fattori di crescita cellulare quali le *ras proteins* ed altri.

L'inibizione dell'HMG-CoA reduttasi, tuttavia, è transitoria perché dopo qualche mese la sintesi di questo enzima aumenta notevolmente a seguito di un'aumentata trascrizione del suo mRNA, come conseguenza della riduzione stessa del colesterolo. Malgrado ciò, l'effetto ipocolesterolemizzante delle statine perdura, perché nel frattempo si è innescato un secondo meccanismo che porta ad un incremento del numero dei recettori LDL. Infatti le statine stimolano fortemente l'espressione di recettori LDL, per un'aumentata trascrizione del mRNA della proteina recettoriale. L'aumentato numero di recettori LDL determina un maggiore catabolismo delle LDL ed una stabile riduzione del colesterolo sierico.

Gli effetti pleiotropici delle statine

Al di là dell'effetto ipocolesterolemizzante, le statine hanno dimostrato di agire su numerosi altri bersagli, determinando un effetto terapeutico ben più ampio e complesso di quello semplicemente ipocolesterolemizzante, coinvolgendo numerosi aspetti della malattia aterosclerotica[19-21]. Questi molteplici effetti delle statine, dimostrati sia *in vitro* sia anche *in vivo*, sono definiti "effetti pleiotropici" (Tab. I).

Questi effetti si esplicano per un'azione primaria delle statine sui fattori di trascrizione nucleare. Un

Tabella I. Effetti pleiotropici delle statine[19-21].

Endotelio	
Ossido nitrico-sintetasi	Stimolazione
t-PA	Stimolazione
PAI-1	Inibizione
Fattore tessutale	Inibizione
Endotelina	Inibizione
Cellule muscolari lisce	
Proliferazione	Inibizione
Migrazione	Inibizione
Apoptosi	Stimolazione
ras, rho proteins	Inibizione
PDGF	Inibizione
Macrofagi	
Proliferazione	Inibizione
Migrazione	Inibizione
Secrezione metalloproteasi	Inibizione
Secrezione fattore tessutale	Inibizione
Incorporazione colesterolo	Inibizione
Piastrine	
Aggregazione	Inibizione
Adesione	Inibizione
Altri effetti	
Osteoclasti	Inibizione
Adipogenesi	Inibizione
Neuroblastoma	Inibizione
Cellule mielomatose	Inibizione
Cellule del tumore del seno	Inibizione
Leucemia mieloide	Inibizione
Mesotelioma	Inibizione

PAI-1 = inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1; PDGF = fattore di crescita di derivazione piastrinica; t-PA = attivatore tessutale del plasminogeno.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:32:50

esempio dell'effetto delle statine sui fattori di trascrizione è quello sulla trascrizione della proteina recettoriale LDL. La statina agisce primariamente attivando un fattore di trascrizione nucleare secreto dal reticolo endoplasmico, il SREBP (*sterol regulatory element binding protein*). Questo fattore di trascrizione, è una proteina che nella sua forma inattiva è a forma di U con le due estremità carbossi- ed amino-terminale ancorate sulla membrana del reticolo endoplasmico[22,23]. Le statine agiscono attivando un'altra proteina, la SCAP (*SREBP-cleavage activating protein*), che si trova anch'essa ancorata alla membrana del reticolo endoplasmico. Questa SCAP determina il clivaggio (taglio) della SREBP liberando così la sua parte amino-terminale che migra nel nucleo ove agisce come fattore di trascrizione attivando la sintesi di mRNA della proteina del recettore LDL. Allo stesso modo sono attivati numerosi altri geni che sono poi responsabili degli effetti pleiotropici delle statine (Tab. I).

Conclusioni

Le statine sono i farmaci più importanti per combattere l'aterosclerosi. Queste molecole furono sintetizzate con l'obiettivo di creare un potente farmaco ipocolesterolemizzante. In effetti, le statine sono dei potenti inibitori competitivi dell'enzima HMG-CoA reduttasi implicato nella sintesi del colesterolo. Studi successivi, tuttavia, hanno dimostrato che le statine posseggono numerosi altri effetti ed agiscono primariamente sull'espressione genica, regolando l'attività dei fattori di trascrizione genica. Questi dati, pertanto, indicano che il target ultimo delle statine, come di altri farmaci attivi sul metabolismo lipidico, sono i fattori di trascrizione nucleare[24].

Attraverso questi effetti complessi, è possibile pertanto determinare con le statine un vero e proprio processo di stabilizzazione della placca, attraverso una riduzione dell'attività di tipo infiammatorio delle cellule coinvolte ed un incremento della quota del connettivo del cappuccio, che così ne risulta rinforzato con un minore rischio di rottura. Da questo punto di vista, le statine pertanto vanno considerate come un vero "medicamento della placca".

Le statine inoltre hanno dimostrato di interferire anche con numerosi altri processi patologici, quale l'osteoporosi e numerosi processi tumorali, di cui viene inibita la crescita. Questi dati lasciano prevedere che le statine troveranno un'applicazione terapeutica ben più ampia di quella dell'ipercolesterolemia e dell'aterosclerosi.

Riassunto

Le statine, inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, sono una classe di farmaci dotati di una potente azione ipocolesterolemizzante che riducono il colesterolo LDL del 35-45% ai dosaggi terapeutici comunemente adoperati.

Trial recenti, in particolare il Post CABG e l'AVERT, hanno dimostrato che in soggetti con coronaropatia un trattamento "aggressivo, cioè con alte dosi di statine, in grado di ridurre il colesterolo LDL a livelli < 100 mg/dl, determina risultati migliori in termini di risparmio di eventi, sia rispetto ai dosaggi comunemente adoperati di statine sia rispetto all'intervento di angioplastica, in soggetti con stenosi coronariche mono-bivasali < 50%.

È stato comunque osservato che le statine non si limitano a ridurre il colesterolo LDL bensì hanno dimostrato di avere un effetto terapeutico molto più complesso, che coinvolge gli elementi cellulari della placca nonché l'endotelio e le piastrine. Questi effetti sono definiti "pleiotropici" e sono in grado di "spegnere" gli elementi infiammatori della placca.

La placca aterosclerotica, formata da un core lipidico e da un cappuccio fibroso, è ricca di macrofagi, cellule muscolari lisce e linfociti T. A seguito di stimoli infiammatori, ad esempio LDL ossidate, i macrofagi presenti nel core lipidico e nel cappuccio fibroso vengono attivati dai linfociti T e secernono sostanze infiammatorie, particolarmente alcuni enzimi collagenolitici denominati "metalloproteasi" che frammentano il collagene ed indeboliscono fortemente il cappuccio fibroso. A seguito di tale evento, il cappuccio fibroso può fissurarsi e lacerarsi del tutto, innescando un fenomeno trombotico locale che partendo dal core lipidico, ove vi è ricchezza di fattore tessutale secreto dai macrofagi, si propaga al lume coronarico occludendolo.

Le statine hanno dimostrato di "smorzare" l'attività infiammatoria dei macrofagi e delle cellule muscolari lisce, inducendo queste ultime a secernere soltanto matrice extracellulare, che solidifica il cappuccio fibroso e ne impedisce la rottura.

L'attuale obiettivo terapeutico delle statine, pertanto, è innanzitutto quello di ridurre il colesterolo LDL, ma è anche quello di stabilizzare la placca aterosclerotica solidificando il cappuccio fibroso e riducendo il volume del core lipidico.

Parole chiave: Effetti pleiotropici; Fissurazione della placca; Statine.

Bibliografia

1. Endo A, Kuroda M, Tanzawa K. Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase by ML-236A and ML-236B, fungal metabolites having hypocholesterolemic activity. FEBS Lett 1976; 72: 323-6.
2. Brown MS, Faust JR, Goldstein JL. Induction of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity in human fibroblasts incubated with compactin (ML-236B), a competitive inhibitor of the reductase. J Biol Chem 1978; 253: 1121-8.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:32:50

3. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383-9.
4. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med 1995; 333: 1301-7.
5. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 1999; 282: 2340-6.
6. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al, for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med 1996; 335: 1001-9.
7. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). Circulation 1998; 97: 1440-5.
8. 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: 153-62.
9. Waters DD. Medical therapy versus revascularization: the atorvastatin versus revascularization treatment AVERT trial. Can J Cardiol 2000; 16 (Suppl A): 11A-13A.
10. Ross R. Atherosclerosis - An inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115-26.
11. Mach F, Schonbeck U, Libby P. CD40 signaling in vascular cells: a key role in atherosclerosis. Atherosclerosis 1998; 137 (Suppl): S89-S95.
12. Schonbeck, U, Mach F, Suckova GK, et al. CD40 ligation induces tissue factor expression in human vascular smooth muscle cells. Am J Pathol 2000; 156: 7-14.
13. Page BK, Walli AK, Neumeier D, Baeuerle PA. Role of nuclear factor-kappa B in atherogenesis. Exp Physiol 1997; 82: 297-304.
14. Thurberg BL, Collins T. The nuclear factor-kappa B/inhibitor of kappa B autoregolatory system and atherosclerosis. Curr Opin Lipidol 1998; 9: 387-96.
15. Christman JW, Blackwell TS, Juurlink BH. Redox regulation of nuclear factor kappa B: therapeutic potential for attenuating inflammatory responses. Brain Pathol 2000; 10: 153-62.
16. Karin M, Delhase M. The I kappa kinase (IKK) and NF-kappa B: key elements of proinflammatory signalling. Semin Immunol 2000; 12: 85-98.
17. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. Circulation 1995; 91: 2844-50.
18. Libby P, Schoenbeck U, Mach F, Selwyn AP, Ganz P. Current concepts in cardiovascular pathology: the role of LDL cholesterol in plaque rupture and stabilization. Am J Med 1998; 104 (2A): 14S-18S.
19. Faggiotto A, Paoletti R. Do pleiotropic effects of statins beyond lipid alterations exist in vivo? What are they and how do they differ between statins? Current Atherosclerosis Reports 2000; 2: 20-5.
20. Farmer JA. Pleiotropic effects of statins. Current Atherosclerosis Reports 2000; 2: 208-17.
21. Bellosta S, Bernini F, Ferri N, et al. Direct vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors. Atherosclerosis 1998; 137 (Suppl): S101-S109.
22. Nohtufft A, Brown MS, Goldstein JL. Topology of SREBP cleavage-activating protein, a polytopic membrane protein with a sterol-sensing domain. J Biol Chem 1998; 273: 17243-50.
23. Shimano H, Yahagi N, Amemiya-Kudo M, et al. Sterol regulatory element-binding protein-1 as a key transcription factor for nutritional induction of lipogenic enzyme genes. J Biol Chem 1999; 274: 35832-9.
24. Fruchart JC. Are nuclear factors the ultimate targets of drugs affecting lipid metabolism? Curr Opin Lipidol 2000; 2: 353-4.