

## Lower is better? Le più recenti evidenze

**ANDREA POLI**

Dipartimento di Scienze Farmacologiche,  
Università di Milano

Possono essere considerate sufficienti per orientare gli atteggiamenti clinici le evidenze scientifiche che si vanno accumulando a favore di un controllo aggressivo della colesterolemia in prevenzione cardiovascolare, nell'ottica sintetizzata nel concetto, ormai molto popolare, del "lower is better"? Ed è eventualmente generalizzata l'opportunità di "spingere al massimo" nella riduzione di questo fattore di rischio (e specificamente della sua frazione più aterogena, quella veicolata dalle Lipoproteine a bassa densità o LDL) o tale opportunità va invece correlata a specifiche caratteristiche del paziente, e riservata quindi a casi ben definiti? A questi quesiti, che rappresentano per certi versi la naturale evoluzione delle conoscenze relative alla correlazione tra colesterolemia e rischio cardiovascolare, forniscono risposte pertinenti alcuni recenti trials di intervento controllati; evidenze circostanziali di rilievo ed interesse vengono anche da studi di carattere osservazionale e da alcune considerazioni di natura biochimica e di fisiologia delle lipoproteine plasmatiche e delle loro interazioni recettoriali. Il complesso di questi dati verrà esaminato in questo articolo, anche con l'obiettivo di fornire indicazioni sul tema attuabili nella pratica clinica quotidiana.

Va innanzitutto ricordato che l'epidemiologia fornisce un supporto preciso, anche se indiretto, all'approccio "lower is better". La correlazione tra i livelli della colesterolemia totale ed LDL ed il rischio di incorrere nelle complicanze cliniche della malattia arteriosclerotica (soprattutto l'infarto mio-

cardico), ormai documentata da decine di studi, è infatti "continua e crescente", ed operativa, quindi, nell'ambito dell'intero range dei valori della colesterolemia che si osservano nelle popolazioni occidentali. Non esiste in altre parole, sulla base delle osservazioni epidemiologiche, un valore della colesterolemia LDL al di sotto del quale la correlazione colesterolemia-eventi sia persa: e non esiste quindi, sul piano teorico, un valore al di sotto del quale la riduzione della colesterolemia stessa sia, sempre dal punto di vista dei dati epidemiologici, priva di razionale. Va anche osservato che gli studi condotti su gruppi di soggetti ad alto rischio cardiovascolare (per esempio pazienti già infartuati) mostrano una correlazione più "ripida" tra colesterolemia e rischio di eventi di quelli condotti su gruppi di soggetti in prevenzione primaria: introducendo il concetto (ormai ampiamente sviluppato nelle sue conseguenze cliniche e pratiche nelle linee guida) che il livello del rischio cardiovascolare totale è un determinante essenziale della precisa conformazione della relazione colesterolo-eventi.

Sul piano biochimico, si può ancora preliminarmente ricordare che, sulla curva della conformazione della curva che descrive l'associazione delle LDL al proprio recettore, Goldstein aveva già ipotizzato, nel 1982, che la concentrazione plasmatica ottimale della colesterolemia LDL stessa fosse dell'ordine di 25 mg/dL circa. Oltre tali concentrazioni, infatti, il recettore è costantemente "saturato". Da un punto di vista strettamente biologico, quindi, le concentrazioni "normali" delle lipoproteine citate sono molto inferiori (probabilmente da 5 a 10 volte) rispetto ai valori prevalenti nelle società moderne. Una tale considerazione è rassicurante anche in termini di rischi potenziali attribuibili a valori eccessivamente bassi della colesterolemia: e mostra che, con ogni probabilità, l'organismo può gestire in modo eccellente il proprio fabbisogno di colesterolo anche in questo range (del tutto eccezionale, al giorno d'oggi) di concentrazioni plasmatiche.

Ma le evidenze più forti a supporto dell'approccio "lower is better" (e non potrebbe essere altrimenti, sul piano concettuale) vengono dagli studi di intervento con statine. A partire dallo Studio

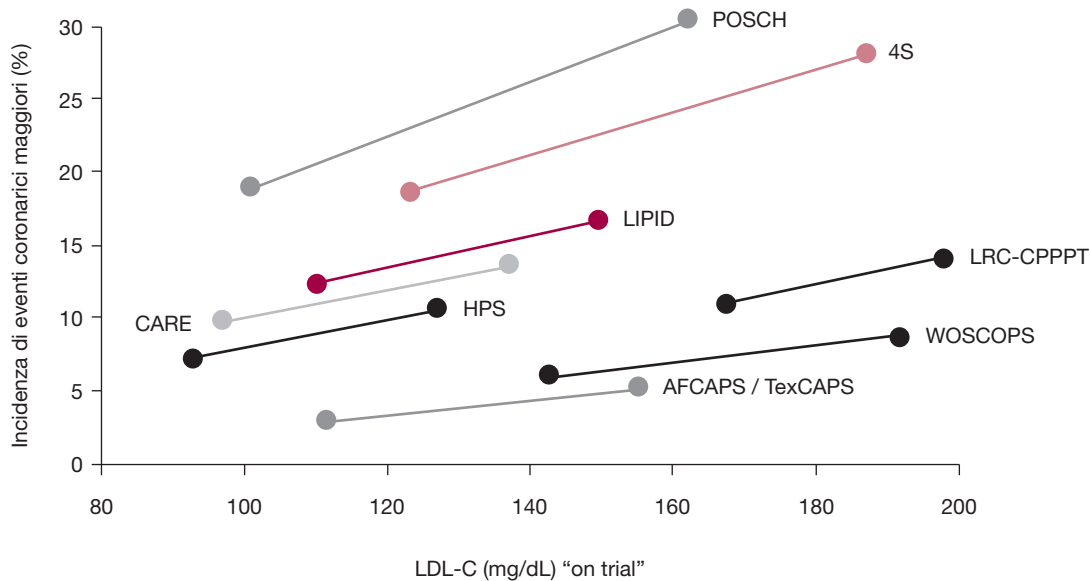
4S, per continuare con gli studi WOSCOPS, AFCAPS-TEXCAPS, CARE, LIPID, ecc., questi trials hanno concordemente dimostrato come la riduzione della colesterolemia induca un calo, di ampiezza grossolanamente proporzionale, della probabilità di incorrere nelle complicanze cliniche della malattia aterosclerotica. È interessante sottolineare che se si collocano in un piano cartesiano le colesterolemie LDL “on-trial” dei soggetti trattati attivamente o con il placebo negli studi citati, e le si confronta con l’incidenza di eventi coronarici fatali e non fatali nei due gruppi, si osserva una relazione sostanzialmente lineare tra questi due parametri (Figura 1). Tanto più bassa la colesterolemia LDL, in altre parole, tanto più bassa l’incidenza di eventi coronarici durante lo studio: secondo una correlazione sostanzialmente lineare che suggerisce, immediatamente, che interventi di riduzione ulteriormente più efficaci si accompagneranno, con ogni probabilità, ad ulteriori riduzioni dell’incidenza degli eventi stessi.

In tempi più recenti, studi controllati condotti impiegando dosaggi più elevati dei farmaci utilizzati nei primi trials, o statine più efficaci sul piano

della attività ipocolesterolemizzante, hanno ulteriormente precisato gli aspetti quantitativi della relazione tra controllo della colesterolemia e riduzione degli eventi clinici coronarici e, più in generale, cardiovascolari.

Heart Protection Study (HPS), ha per esempio esaminato l’effetto del trattamento ipocolesterolemizzante con una statina a dosaggio pieno (simvastatina, alla dose di 40 mg/die) su oltre 20.000 pazienti di ambo i sessi con colesterolemia totale superiore a 135 mg/dL, ad alto rischio di eventi cardiovascolari futuri, seguiti in media per circa 5 anni. Il trattamento somministrato ha ridotto la colesterolemia totale ed LDL del 20% e del 29% rispetto al gruppo placebo; tra i soggetti in trattamento attivo si è osservato, durante lo studio, un numero significativamente inferiore di eventi coronarici e cerebrovascolari fatali o non fatali (-27% e -25%, sempre rispetto al placebo). Il vantaggio del trattamento, nei pazienti trattati, è risultato di fatto indipendente dal valore della colesterolemia di partenza: la riduzione del rischio relativo, in particolare, è stata analoga tra i soggetti con valori basali della colesterolemia LDL superiori o inferiori a

**Figura 1** Correlazione tra riduzione di LDL-Col e calo degli eventi coronarici



Modificato da Am J Card 88 (7B) - ottobre 11, 2001

100 mg/dL, suggerendo che anche al di sotto di questo valore, almeno nei soggetti ad alto rischio cardiovascolare, il beneficio della riduzione della colesterolemia si mantiene inalterato.

Lo studio ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) ha esaminato l'effetto della riduzione della colesterolemia in un ampio numero di soggetti ipertesi, portatori di altri fattori di rischio cardiovascolare ma con livelli della colesterolemia sostanzialmente nella media (>250 mg/dL).

I soggetti arruolati erano stati assegnati, in maniera casuale, ad un trattamento con atorvastatina, alla dose di 10 mg/die, o al placebo, in aggiunta al trattamento ipertensivo previsto dal protocollo dello studio. Il braccio "lipidico" di ASCOT (ASCOT-LLA) è stato interrotto anticipatamente, rispetto a quanto previsto dal protocollo, dopo un follow-up medio di tre anni: durante questo periodo il trattamento con atorvastatina si era infatti dimostrato significativamente superiore al placebo nella prevenzione degli eventi dell'end-point primario (riduzione del rischio relativo: 36%). È interessante sottolineare che in questo studio i pazienti trattati raggiungevano valori della colesterolemia LDL (in media pari ad 88 mg/dL) decisamente inferiori rispetto a quelli degli studi precedenti in prevenzione primaria: ed anche in questo caso senza alcuna perdita dell'efficacia protettiva.

Sono tuttavia tre studi più recentemente pubblicati (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy, PROVE-IT, Treating to New targets, TNT, ed Incremental Decrease in End-points through Aggressive Lipid Lowering, IDEAL) ad aver esaminato specificamente l'importanza di un aggressivo controllo della colesterolemia, ottenuto impiegando atorvastatina alla dose di 80 mg/die, nella riduzione del rischio cardiovascolare di soggetti ad elevata probabilità di malattia, in quanto in prevenzione secondaria o recentemente colpiti da una sindrome coronarica acuta. Tutti e tre i trials, seppure con sfumature differenti, hanno documentato il maggiore vantaggio, in termini di riduzione del rischio cardiovascolare, associato ad una più ampia riduzione della colesterolemia totale ed LDL.

In PROVE-IT, circa 4.000 pazienti con recente sindrome coronarica acuta sono stati randomiz-

zati al trattamento con atorvastatina alla dose di 80 mg/die o pravastatina alla dose di 40 mg/die. Dopo un follow-up medio di 2 anni, l'incidenza degli eventi coronarici e cardiovascolari (end-point primario dello studio) era ridotta del 16% tra i soggetti trattati con atorvastatina rispetto ai soggetti trattati con pravastatina. In una successiva analisi "post-hoc", gli autori hanno mostrato come i gruppi di soggetti che avevano raggiunto, durante il trial, valori progressivamente più bassi della colesterolemia LDL avessero un decrescente rischio di eventi. Tra i soggetti con colesterolemia LDL "on trial" inferiore a 40 mg/dL il rischio era ridotto addirittura del 40% circa rispetto ai soggetti con valori dello stesso parametro compresi tra 80 e 100 mg/dL, confermando come il valore della colesterolemia LDL stessa ed il rischio coronarico tendano a scendere in modo parallelo (Figura 2).

In TNT, condotto su circa 10.000 soggetti con diagnosi di malattia coronarica stabile, randomizzati al trattamento con atorvastatina alla dose di 10 o di 80 mg/die per 5 anni circa, il dosaggio più elevato ha mantenuto, per la durata del trial, una colesterolemia LDL di 70 mg/dL circa, mentre nel braccio a minore dosaggio si è ottenuta una colesterolemia LDL pari a 100 mg/dL circa. Tale differenza ha indotto una riduzione degli eventi cardiovascolari totali (end-point primario) pari al 22% circa ( $p < 0,001$ ). Gli end-point secondari (eventi vascolari totali ed ictus) si sono ridotti in modo approssimativamente analogo. La mortalità per qualunque causa, invece, non è stata differente nei due bracci di trattamento.

Ancora più recentemente è stato pubblicato IDEAL, condotto su 8.888 soggetti con pregressa malattia coronarica (anche recente: nell'11% dei casi l'evento indice data da meno di due mesi), di età inferiore ad 80 anni e "con indicazione clinica al trattamento con statine", randomizzati ad atorvastatina 80 mg/die o simvastatina 20/40 mg/die e seguiti in media per 4,8 anni. Lo studio, condotto da Pedersen (primo autore dello studio 4S), ha in pratica utilizzato il trattamento attivo del 4S stesso come trattamento di controllo, confrontandolo con un trattamento ipocolesterolemizzante più aggressivo. La differenza tra la colesterolemia LDL media "on trial" dei due bracci di trattamento (rispet-

tivamente 81 e 104 mg/dL) è stata di 23 mg/dL, inferiore quindi ai 30 mg/dL circa osservati nello studio TNT. La riduzione di incidenza dell'end-point primario (morte coronarica, IMA non fatale, arresto cardiaco risuscitato) è stata dell'11% circa, formalmente non significativa ( $p=0,07$ ). La riduzione della maggior parte degli end-point secondari ha invece raggiunto la significatività statistica: sia gli eventi coronarici totali (che includevano i casi di angina instabile e le procedure di rivascolarizzazione) sia gli eventi cardiovascolari totali (che includevano le arteriopatie periferiche ed i casi di scompenso cardiaco non fatale) si sono ridotti del 16% ( $p<0,01$  per entrambi gli end-points).

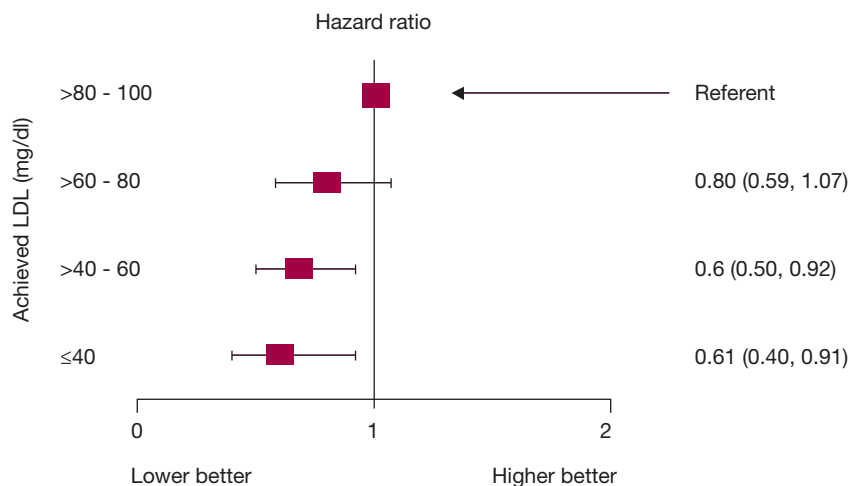
Anche nello studio IDEAL, come già in TNT, la mortalità per qualunque causa non è stata invece differente nei due bracci di trattamento. L'assenza di effetti su questo parametro nei due studi citati può essere spiegata con il loro dimensionamento (insufficiente, come dichiarato nel protocollo di entrambi, per valutarne le eventuali variazioni) combinato con la bassa quota della mortalità totale causata da eventi di natura cardiovasco-

lare (gli unici sui quali le statine possono avere un effetto). Nel gruppo placebo dello studio 4S, per esempio, gli eventi coronarici e cardiovascolari totali rappresentavano, rispettivamente, il 74% e l'81% della mortalità totale: valore che scende al 48 ed al 60% nei due bracci di IDEAL. Solo una morte su due è quindi coronarica in IDEAL, mentre 3 su 4 lo erano nel gruppo placebo del 4S. Gli eventi coronarici osservati nei due gruppi in trattamento con simvastatina nel 4S ed in IDEAL, molto simili sul piano clinico, sono scesi dal 61% del totale nel 4S al 48% in IDEAL, ed i cardiovascolari dal 71 al 58%: il miglioramento della gestione vascolare "globale" di questi soggetti (dovuta ai grandi progressi della cardiologia, anche di intervento), limita quindi probabilmente la possibilità di documentare una minore mortalità.

La valutazione complessiva dei risultati di questi studi, inoltre, permette di aumentare le informazioni che essi possono fornire al clinico interessato alla prevenzione cardiovascolare.

Un'analisi descrittiva di O'Keefe ha esaminato i risultati degli studi di intervento pubblicati,

**Figura 2** Incidenza dell'end point primario ed LDL-col "on trial" nel braccio di trattamento "aggressivo" di PROVE-IT



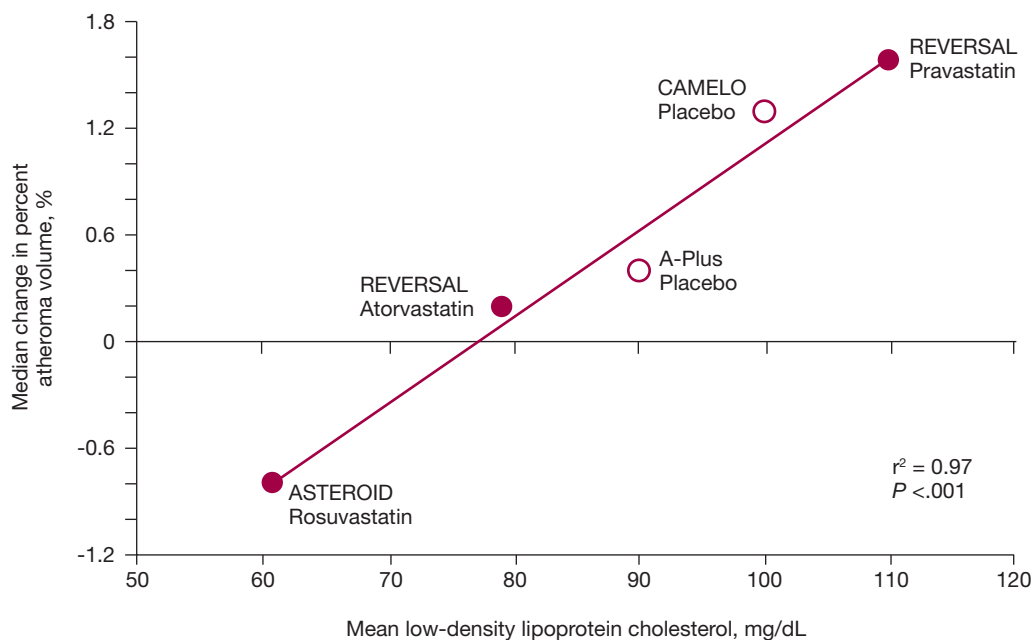
riconfermando la relazione lineare tra colesterolemia LDL “on trial” ed incidenza di eventi, sia in prevenzione primaria che in prevenzione secondaria, ed estendendola alla progressione (o alla regressione) delle lesioni aterosclerotiche visualizzabili mediante tecniche di varia natura. Estrapolando le correlazioni identificate (con un’operazione solo in parte condivisibile) O’Keefe si spinge a suggerire che la progressione delle lesioni potrebbe essere completamente arrestata portando la colesterolemia LDL a meno di 70 mg/dL (un dato in qualche modo confermato dai risultati dello studio Asteroid, confrontato con gli altri studi IVUS) (Figura 3), e che il rischio coronarico potrebbe essere azzerato, in prevenzione primaria, portando la colesterolemia LDL a meno di 55 mg/dL, ed in prevenzione secondaria a meno di 30 mg/dL.

Una recente metanalisi pubblicata sulla rivista Lancet ha definito in modo particolarmente accurato la relazione tra calo della colesterolemia e riduzione degli eventi cardiovascolari, anche alla luce dell’importante numero di studi considerati

(n=14) e di soggetti arruolati (circa 90.000). La metanalisi ha sostanzialmente confermato come la relazione tra calo della colesterolemia e riduzione degli eventi sia lineare. Ogni calo della colesterolemia pari ad una mmole (circa 38/mg/dL) si associa infatti, secondo i risultati della metanalisi, ad una riduzione del rischio cardiovascolare del 24% circa; la riduzione è indipendente dal valore basale della colesterolemia stessa, e dalla maggior parte delle caratteristiche dei soggetti trattati (in particolare, profilo lipidico, valore di altri parametri del rischio cardiovascolare - come la pressione arteriosa - eventualmente presenti).

Anche una meta-regressione di Robinson riconferma che la relazione tra riduzione della colesterolemia e riduzione degli eventi è lineare: questo studio è in particolare significativo perché mostra che i risultati degli studi con statine e gli studi condotti impiegando altre tecniche (farmacologiche e non) di riduzione della colesterolemia giacciono sostanzialmente sulla stessa retta di regressione. Ciò indica con chiarezza che è la riduzione della colesterolemia a guidare la riduzione del rischio

**Figura 3** Correlazione tra il valore “on-trial” di LDL-c e  $\Delta$  PAV in alcuni trials con IVUS



coronarico e cardiovascolare, e non i cosiddetti effetti non lipidici delle statine: se così non fosse, infatti, i risultati degli studi condotti con statine dovrebbero collocarsi su una retta di regressione più favorevole, per il sommarsi degli effetti di controllo della lipidemia e degli effetti cosiddetti pleiotropici, non presenti, per definizione, negli studi “non statinici”.

La metanalisi più recente, limitata agli studi di confronto tra dosaggi differenti della stessa statina, o tra statine differenti (e quindi la più appropriata, sul piano formale, per testare l'ipotesi “lower is better”), combinando i risultati degli studi TNT, PROVE-IT, IDEAL, A to Z, conclude che il trattamento più aggressivo, negli oltre 27.500 soggetti ad alto rischio esaminati in questi studi, è più efficace del trattamento meno aggressivo. La differenza nell'incidenza degli eventi cardiovascolari totali (fatali e non fatali) è del 16%, con una significatività altissima ( $p < 10^{-12}$ ). È interessante sottolineare che, nella metanalisi, anche la riduzione della mortalità cardiovascolare (non significativa in alcuni degli studi citati) lambisce la significatività statistica (RR: -12%;  $p = 0,054$ ); l'effetto sulla mortalità non cardiovascolare è nullo, mentre la mortalità per qualunque causa mostra un trend, sebbene non significativo, verso la riduzione (RR: -6%;  $p = 0,2$ ).

La valutazione combinata dei trials con statine o con altri ipolipemizzanti, quindi, conferma quindi che la riduzione degli eventi cardiovascolari correla, in modo sostanzialmente lineare e mediante una semplice relazione 1%-1%, con il calo osservato della colesterolemia LDL (una riduzione più ampia della colesterolemia si associa ad un maggiore calo del rischio cardiovascolare). I risultati degli stessi studi non permettono invece di identificare in maniera chiara un valore inferiore “limite” per la relazione lineare tra riduzione della colesterolemia e protezione dagli eventi cardiovascolari.

Alla luce di questi risultati, le più recenti linee guida hanno codificato una maggiore aggressività terapeutica, specie nei soggetti a rischio elevato o molto elevato, ed abbassato gli obiettivi terapeutici, rispetto ai documenti meno recenti. Nel 2004, in particolare, il NCEP ha riconsiderato gli obiet-

tivi terapeutici a suo tempo definiti nell'ATP-III, introducendo un valore obiettivo opzionale  $\leq 70$  mg/dL per la colesterolemia LDL dei soggetti a rischio particolarmente elevato o per i soggetti in prevenzione secondaria con valori della colesterolemia LDL basali  $< 100$  mg/dL; nei soggetti a rischio intermedio è stata introdotto, sempre come obiettivo opzionale, il raggiungimento di una colesterolemia LDL  $\leq 100$  mg/dL.

Se sul piano teorico-dottrinale, in conclusione, l'ipotesi “lower is better” può considerarsi ragionevolmente provata, il suo trasferimento al mondo clinico va fatto tenendo nella debita considerazione alcune riflessioni aggiuntive. Nei soggetti ad alto rischio globale (ed evidentemente, quindi, nei soggetti in prevenzione secondaria o comunque con segni clinici di malattia aterosclerotica, ma anche nei soggetti con dislipidemie aterogene su base genetica), un trattamento aggressivo della colesterolemia può certamente essere considerato appropriato.

L'obiettivo terapeutico indicato dalla versione del 2004 dell'ATP-III (LDL-colesterolo  $< 70$  mg/dL) appare, a questo proposito, ragionevole, e supportato dai dati di molti trials.

Nei soggetti a rischio intermedio, valori obiettivo inferiori a quelli reputati congrui fino a poco tempo addietro vanno ormai certamente considerati; un sistematico approccio “lower is better”, in questi soggetti, sarebbe tuttavia, con ogni probabilità, poco ragionevole: per l'evidente rischio che il vantaggio ottenibile mediante una simile strategia (in termini assoluti piuttosto limitato) possa implicare sia sul piano dei costi, sia su quello dei possibili effetti collaterali, un “prezzo” troppo elevato.

## Lecture consigliate

- Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366:1267-1278.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495-1504.

- Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48:438-445.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279:1615-1622.
- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
- Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor defect in familial hypercholesterolemia. Implications for pathogenesis and therapy. *Med Clin North Am* 1982; 66:335-362.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004; 110:227-239.
- Heart Protection Study 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.
- La Rosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1425-1435.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I et al, for the ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *J Am Med Assoc* 2006; 295: 1556-1565.
- O'Keefe JH Jr, Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel R. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:2142-2146.
- Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294:2437-2445.
- Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM, Tyroler HA. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990; 322:1700-1707.
- Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic Effects of Statins: Benefit Beyond Cholesterol Reduction? A Meta-Regression Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1855-1862.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *The New Engl J Med* 1995; 335:1001-1009.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
- Sever PS, Dalhoff B, Poulter NR. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149-1158.
- Sheperd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333:1301-1307.
- Stamler J, Wentworth D, Neaton JD for the MRFIT research group. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356.222 primary screenees of the multiple risk factor intervention trial (MRFIT). *J Am Med Assoc* 1986; 256:2823-2828.
- The Long Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with Pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339:1349-1357.
- Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Ray KK, Pfeffer MA, Braunwald E. PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1411-1416.