

# Réduction intensive du C-LDL dans le diabète de type 2 : Comment atteindre cet objectif?

Par Lawrence A. Leiter, M.D., FRCPC, FACP

Lawrence A. Leiter, M.D., FRCPC, FACP

Directeur de la division de l'endocrinologie et du métabolisme, Hôpital St. Michael's  
Professeur, département de médecine et des sciences de la nutrition, Université de Toronto

Le traitement optimal du diabète de type 2 en vue de réduire au minimum la morbidité et la mortalité attribuables à cette maladie demeure un enjeu important pour les professionnels de la santé. Au Canada, les statistiques pour l'année 2005 nous apprennent que 5,5 % de la population (1,8 million de personnes) étaient atteints du diabète, du diabète de type 2 dans l'immense majorité des cas<sup>1</sup>. Récemment publiée, une étude menée à l'aide de la base de données de l'Institut de recherche en services de santé (IRSS) montre que la prévalence du diabète diagnostiqué en Ontario est passée de 5,2 % pour la période 1994-1995 à 8,8 % pour 2004-2005 – une augmentation de presque 70 % sur 10 ans seulement<sup>2</sup>. Les personnes diabétiques ont un risque significativement accru de maladie cardiovasculaire (CV), en plus du risque de cécité et d'insuffisance rénale au stade ultime.

Des études comme STENO 2<sup>3</sup> ont démontré qu'une stratégie thérapeutique globale et multifactorielle réduit de façon spectaculaire les complications macrovasculaires et microvasculaires du diabète. Au cours de cette étude, par exemple, une stratégie d'intervention multifactorielle intensive – comprenant la maîtrise stricte du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL), de la tension artérielle (TA) et de la glycémie, en plus du traitement par les inhibiteurs du système rénine angiotensine et l'AAS – a réduit très efficacement le risque des complications macrovasculaires et microvasculaires d'environ 50 % durant les huit ans de l'étude chez les patients diabétiques porteurs d'une microalbuminurie. Après cinq années additionnelles de suivi passif, cette stratégie multifactorielle de réduction du risque a été reliée à une réduction remarquable de 46 % de la mortalité totale, comparativement au traitement usuel (rapport des risques instantanés : 0,54; intervalle de confiance de 95 % : 0,32-0,89;  $p = 0,02$ )<sup>4</sup>. À la lumière de ces résultats et de ceux d'études semblables, les auteurs des Lignes directrices de pratique clinique 2008 de l'Association canadienne du diabète (ACD)<sup>5</sup> insistent sur l'importance d'une stratégie globale, à multiples facettes. Toutes les personnes diabétiques doivent faire l'objet d'interventions reliées au mode de vie comprenant l'atteinte et le maintien d'un poids santé, une alimentation saine, l'activité physique régulière et l'abandon du tabagisme. De plus, le traitement doit permettre d'abaisser le C-LDL à la valeur cible (< 2,0 mmol/L chez les patients à risque élevé) et la TA à < 130/80 mm Hg et de maîtriser la glycémie (HbA1c < 7,0 %) chez la plupart des patients.

Cette revue porte sur plusieurs éléments dont il faut tenir compte dans le traitement de la dyslipidémie chez les patients atteints de diabète de type 2 : le risque CV accru associé au diabète, les bienfaits de la réduction du C-LDL, les valeurs cibles des lipides recommandées dans les lignes directrices canadiennes, l'écart observé dans les soins au Canada et, finalement, les interventions qui peuvent aider à abaisser le C-LDL aux valeurs cibles.

## LE DIABÈTE ET LE RISQUE ACCRU D'ACCIDENTS VASCULAIRES

De nombreuses études ont mis en évidence un risque accru de coronaropathie (CP) chez les personnes diabétiques<sup>6-8</sup>. Par exemple, une analyse récente de la population de l'étude de Framingham<sup>8</sup> a révélé que le risque à vie de CP est de 67 % chez l'homme diabétique et de 57 % chez la femme diabétique. Cependant, bien que ce risque accru

**TABLEAU 1** Personnes diabétiques à risque élevé d'accidents cardiovasculaires (Lignes directrices 2008 de l'ACD, en version anglaise)<sup>5</sup>

- Hommes âgés ≥ 45 ans, femmes âgées ≥ 50 ans
- Hommes < 45 ans et femmes < 50 ans ayant ≥ 1 des caractéristiques suivantes :
  - atteinte macrovasculaire (infarctus ou ischémie du myocarde asymptomatique, signes d'artériopathie périphérique, d'artériopathie carotidienne ou de maladie cérébrovasculaire)
  - atteinte microvasculaire (en particulier la néphropathie et la rétinopathie)
  - multiples facteurs de risque additionnels, en particulier un antécédent familial de coronaropathie ou de maladie cérébrovasculaire prématurée chez un parent au premier degré
  - valeur excessivement élevée d'un facteur de risque (p. ex., C-LDL > 5,0 mmol/L, TA systolique > 180 mm Hg)
  - durée du diabète > 15 ans et âge > 30 ans

soit démontré hors de tout doute, de nombreuses études n'ont pas validé le concept selon lequel le diabète est un « équivalent du risque coronarien », et on reconnaît aujourd'hui l'hétérogénéité du risque CV dans la population diabétique. Les Lignes directrices 2008 de l'ACD recommandent de considérer les personnes diabétiques appartenant aux groupes suivants comme ayant un risque élevé d'accident vasculaire : les hommes âgés de > 45 ans et les femmes âgées > 50 ans<sup>5</sup>. En outre, les sujets diabétiques plus jeunes devraient également être considérés à risque élevé s'ils présentent une des caractéristiques énumérées au Tableau 1.

#### LES BIENFAITS DE LA RÉDUCTION DU C-LDL

Le C-LDL est reconnu comme la cible principale du traitement de la dyslipidémie en raison de l'abondance des données probantes – principalement sur le traitement par les statines – ayant démontré que la réduction des concentrations de C-LDL se traduit par de meilleurs résultats thérapeutiques. Une méta-analyse prospective récente des résultats de recherche portant sur plus de 90 000 participants à 14 essais cliniques avec les statines<sup>9</sup> a montré que pour chaque réduction de 1 mmol/L du C-LDL, on observait une réduction de 23 % des taux d'accidents coronariens graves, peu importe la concentration initiale du C-LDL. Autrement dit, en ce qui concerne le C-LDL, plus bas, c'est mieux. Les résultats d'une méta-analyse subséquente portant sur des sujets diabétiques sont semblables<sup>10</sup>. Par conséquent, les auteurs des Lignes directrices de l'ACD déclarent que « ... les effets bénéfiques de la réduction du C-LDL s'appliquent tout aussi bien aux personnes diabétiques qu'aux non-diabétiques<sup>5</sup> » [Traduction].

De même, des essais cliniques de grande envergure sur les effets de la réduction du C-LDL ont été menés exclusivement auprès de sujets atteints du diabète de type 2. Les résultats les plus contraignants de ces essais sont ceux de l'étude CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*)<sup>11</sup>, menée pour évaluer le traitement par une statine (l'atorvastatine à 10 mg par jour) chez 2 838 sujets atteints du diabète de type 2, sans

maladie coronarienne connue et ayant une concentration de C-LDL initiale moyenne de seulement 3,1 mmol/L. Tous les sujets avaient au moins un autre facteur de risque CV en plus du diabète. Durant la période de suivi moyenne de 3,9 ans, le traitement par l'atorvastatine a abaissé le C-LDL de 2,0 mmol/L en moyenne et il a été relié à une réduction de 37 % du risque relatif d'accidents CV (Figure 1) et de 48 % du risque relatif d'accident vasculaire cérébral (AVC).

#### LES CIBLES DU TRAITEMENT DE LA DYSLIPIDÉMIE CHEZ LES PERSONNES DIABÉTIQUES

Pour les personnes diabétiques à risque élevé de maladie CV, les Lignes directrices 2008 de l'ACD définissent des valeurs cibles des lipides qui concordent avec les recommandations 2006 de la Société canadienne de cardiologie (SCC)<sup>12</sup> pour les autres populations à risque élevé. Ces experts insistent sur l'importance de choisir le C-LDL comme la principale cible lipidique et d'en abaisser la concentration à 2,0 mmol/L ou moins chez les patients à risque élevé (qu'ils décrivent comme « la plupart des personnes atteintes de diabète »)<sup>5</sup>. Outre le C-LDL comme cible principale du traitement, l'ACD et la SCC recommandent toutes deux une cible secondaire, soit un rapport cholestérol total : cholestérol des lipoprotéines de haute densité (CT:C-HDL) inférieur à 4,0. Toutefois, les cliniciens ne devraient pas essayer d'atteindre cet objectif, considéré comme le plus difficile, avant d'avoir abaissé le C-LDL à la valeur cible<sup>4</sup>. Les stratégies visant à améliorer le rapport CT:C-HDL comprennent les interventions reliées au mode de vie (perte de poids, activité physique, abandon du tabagisme), en plus de la pharmacothérapie.

#### L'ÉCART DES SOINS DANS LE TRAITEMENT DE LA DYSLIPIDÉMIE AU CANADA

Malgré les résultats de recherche contraignants démontrant que la baisse du C-LDL réduit la morbidité et de la mortalité CV et malgré l'existence de lignes directrices de pratique clinique ayant pour but d'aider les cliniciens à traiter leurs patients, force est de constater qu'il existe un important écart des soins dans le traitement de la dyslipidémie chez les patients canadiens. L'étude CALIPSO<sup>13</sup>, publiée en 2005, a en effet montré que parmi les patients canadiens dyslipidémiques qui recevaient un traitement par les statines, plus du quart n'avaient pas réussi à atteindre les cibles thérapeutiques pour le C-LDL définies dans les lignes directrices 2003 (C-LDL < 2,5 mmol/L). Il importe de souligner que parmi les patients à risque élevé (y compris les patients diabétiques), 36,4 % n'avaient pas atteint les cibles pour le C-LDL.

D'autres résultats d'études montrent qu'une proportion importante de patients atteints de dyslipidémie risquent de ne pas atteindre les cibles thérapeutiques, même s'ils reçoivent une pharmacothérapie. Au cours de l'étude ACTFAST<sup>14</sup>, 2 117 patients atteints de dyslipidémie ont été traités pendant 12 semaines par une statine dont le schéma posologique était fondé sur un algorithme en vue d'abaisser le C-LDL à moins de 2,6 mmol/L. Cette cohorte comprenait 805 patients atteints de diabète de type 2. Bien que l'application de l'algorithme ait permis à la majorité des sujets d'atteindre la cible thérapeutique, parmi les sujets qui recevaient déjà une statine au moment de leur admission à l'étude, 41 % n'ont pas atteint la cible de 2,6 mmol/L malgré l'ajustement de la dose de leur statine et le renforcement des interventions reliées au mode de vie.

En revanche, les sujets qui n'étaient pas déjà traités par une statine à leur admission à l'étude ont obtenu de meilleurs résultats : seulement 20 % d'entre eux n'avaient pas obtenu la maîtrise du C-LDL après 12 semaines de traitement.

Il importe aussi de souligner qu'au cours des études CALIPSO et ACTFAST, la concentration cible du C-LDL était plus élevée que les cibles établies dans les recommandations existantes pour les sujets à risque élevé. Compte tenu des cibles thérapeutiques plus strictes dans le cas de ces patients, la proportion de sujets considérés comme ayant un C-LDL non maîtrisé dans ces études aurait été beaucoup plus importante. En effet, une analyse récente<sup>15</sup> a été réalisée à l'aide des données de CALIPSO et celles d'une méta-analyse des études avec les statines réalisées pour estimer la proportion de patients à risque élevé qui auraient abaissé leur C-LDL à < 2,0 mmol/L si leurs doses de statines avaient été adaptées jusqu'à la dose maximale. On a calculé que, selon la statine utilisée, 28,2 % à 62,7 % des patients à risque élevé n'auraient pas réussi à abaisser leur C-LDL à la valeur cible malgré l'adaptation posologique de la statine à la dose maximale.

### LES MÉTHODES POUR ABAISSER LE C-LDL

Vu l'écart persistant des soins dans le traitement visant à atteindre les valeurs cibles du C-LDL, il est tout à fait pertinent de passer en revue les modalités du traitement pour abaisser le C-LDL. Les Lignes directrices de l'ACD recommandent de traiter la dyslipidémie par la combinaison d'interventions reliées au mode de vie et d'interventions pharmacologiques.

**Interventions reliées au mode de vie.** Chez le patient qui manifeste une surcharge pondérale ou de l'obésité, les interventions reliées au mode de vie qui se traduisent par une perte de poids d'au moins 5 % à 10 % peuvent avoir un effet bénéfique important sur le bilan lipidique. Chez ces patients, la modification du régime alimentaire devrait comprendre un plan de repas fondé sur un apport énergétique restreint et un apport faible en cholestérol d'origine alimentaire, en gras saturés, en acides gras trans et en glucides raffinés<sup>5</sup>.

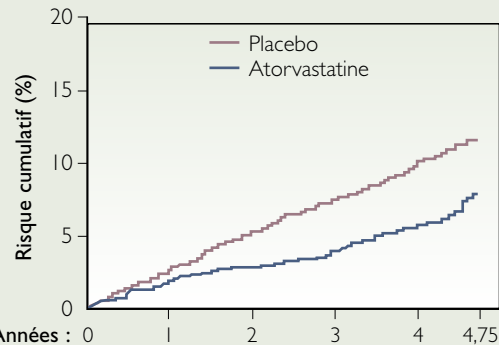
L'activité physique régulière est un autre volet important des interventions reliées au mode de vie. Elle a été reliée à la perte de poids et elle serait associée à une baisse des triglycérides et à une élévation du C-HDL. Enfin, l'abandon du tabagisme est une autre intervention vitale<sup>5</sup>.

**Statines.** La plupart des résultats de recherche démontrant les bienfaits de la réduction du C-LDL proviennent des essais cliniques avec les statines. Ces agents sont donc recommandés dans les lignes directrices canadiennes et internationales comme le principal traitement pour corriger la dyslipidémie chez les patients ayant ou non le diabète. Il existe une très grande abondance de données probantes à l'appui de ces agents.

La méta-analyse effectuée en 2008 pour examiner l'effet du traitement par les statines chez des personnes atteintes de diabète de type 2 portait sur les données recueillies auprès de 18 686 sujets diabétiques ayant participé à 14 essais cliniques à répartition aléatoire sur le traitement par les statines<sup>10</sup>. Ces chercheurs ont calculé que chaque réduction de 1 mmol/L du C-LDL se traduit par une réduction proportionnelle de 9 % de la mortalité, toutes causes confondues ( $p = 0,02$ ) et par une réduction de 21 % du taux des accidents vasculaires graves chez les personnes diabétiques ( $p < 0,0001$ ).

FIGURE 1 Réduction des accidents cardiovasculaires dans le traitement par les statines chez des sujets de l'essai CARDS<sup>11</sup>

Critère de jugement principal : accidents cardiovasculaires graves  
Risque relatif : - 37 % (IC de 95 % : -52 à -17),  $p = 0,001$



Nombre de sujets à risque

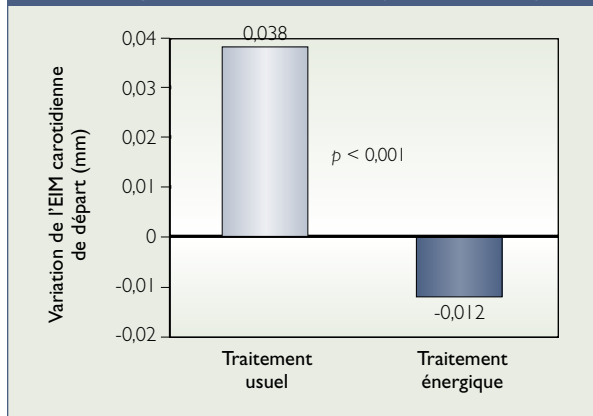
Placebo	1410	1351	1306	1022	651	305
Atorvastatine	428	1392	1361	1074	694	328

**Traitement d'association.** Bien que les statines soient recommandées comme les agents de choix pour la pharmacothérapie initiale, de nombreux patients n'arrivent pas à atteindre les cibles pour le C-LDL seulement avec l'aide des statines. Par conséquent, lorsque le C-LDL reste supérieur à la valeur cible même si le patient reçoit une statine recommandée pour le traitement initial et administrée à la dose optimale, il est recommandé de passer à un traitement d'association par une statine et un autre agent comme un inhibiteur de l'absorption du cholestérol (ézétimibe), un fibraté ou la niacine<sup>5</sup>.

Quant à l'ézétimibe, des résultats récents apportent de l'information additionnelle pour aider à déterminer si la modalité choisie pour abaisser le C-LDL influe sur l'ampleur du bienfait clinique. SANDS (*Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study*) est un essai clinique à répartition aléatoire mené auprès de 499 sujets atteints de diabète de type 2 et de dyslipidémie<sup>16</sup>. Ces sujets ont été répartis de manière aléatoire pour être traités par des interventions visant à corriger les facteurs de risque par l'atteinte des valeurs cibles usuelles pour le C-LDL, le C-non HDL et la TA, ou par des interventions visant à corriger les facteurs de risque, mais avec des valeurs cibles plus exigeantes pour ces paramètres. Les auteurs avaient déjà publié des résultats montrant que comparativement à la valeur de départ, l'épaisseur de l'intima-media (EIM) de la carotide avait diminué dans le groupe devant atteindre des cibles plus strictes (C-LDL < 1,8 mmol/L), tandis qu'elle avait augmenté dans le groupe devant atteindre les cibles usuelles (C-LDL < 2,6 mmol/L; -0,012 mm vs 0,038 mm, respectivement;  $p < 0,001$ ; Figure 2).

Dans le groupe auquel on avait assigné aléatoirement des cibles thérapeutiques plus strictes, les chercheurs de l'étude SANDS ont constaté qu'un important sous-groupe de patients a eu besoin de l'adjonction de l'ézétimibe au traitement par la statine. Des 223 patients du groupe de traitement énergique admissibles à l'évaluation finale, 69 avaient également reçu l'ézétimibe alors que 154 recevaient seulement la statine. Une analyse ultérieure a comparé les résultats pour l'EIM de la carotide dans ces deux groupes<sup>17</sup>. Elle montre que les sujets

FIGURE 2 Comparaison du traitement énergétique et du traitement usuel pour abaisser les lipides et la TA : effet sur l'épaisseur intima-media (étude SANDS)<sup>16</sup>



dans le groupe recevant le traitement énergétique ont présenté des réductions semblables de l'EIM de la carotide, peu importe qu'ils aient reçu la monothérapie par la statine ou le traitement d'association statine + ézétimibe. Les chercheurs ont conclu que l'adjonction de l'ézétimibe au traitement semble une stratégie efficace chez les patients qui n'arrivent pas à abaisser les fractions du cholestérol aux valeurs cibles seulement avec l'aide d'une monothérapie par les statines.

Les résultats observés chez ces patients atteints de diabète de type 2 diffèrent grandement de ceux de l'étude ENHANCE<sup>18</sup>, menée auprès d'une population de patients atteints d'hypercholestérolémie familiale. Au cours de cette étude, les chercheurs n'ont pas observé d'écart significatif pour le critère de jugement principal, soit l'augmentation moyenne de l'EIM de la carotide sur deux ans, entre le groupe de monothérapie par une statine et le groupe de traitement d'association statine + ézétimibe, et ce, malgré une réduction moyenne plus grande du C-LDL (58 % vs 41 %)

dans le groupe de traitement d'association. On peut plaider que les résultats de l'étude SANDS pourraient être plus facilement généralisés que ceux de l'étude ENHANCE, étant donné que le profil des sujets de SANDS (par exemple, des adultes atteints de diabète de type 2) s'observe beaucoup plus souvent que celui des sujets atteints d'hypercholestérolémie familiale dans la population de l'étude ENHANCE. En outre, la valeur de départ de l'EIM chez les sujets de SANDS (environ 0,8 mm) était plus caractéristique d'une population d'adultes que la valeur de départ approximative de 0,7 mm dans la population de l'étude ENHANCE. Enfin, la stratégie thérapeutique appliquée dans l'étude SANDS est la plus souvent choisie en pratique clinique : on commence par les interventions reliées au mode de vie et une pharmacothérapie par les statines, et si ces interventions sont insuffisantes, on ajoute l'ézétimibe au traitement par une statine. Les résultats de l'analyse ultérieure des données de SANDS concordent également avec ceux d'une méta-analyse par régression effectuée en 2005<sup>19</sup>, qui a révélé des lignes de régression semblables pour la réduction du C-LDL en regard des accidents coronariens dans les essais cliniques portant sur les statines, comparativement aux essais sans statines.

## CONCLUSIONS

Les cliniciens doivent avoir recours à une stratégie multifactorielle de réduction du risque afin de réduire au minimum le risque de complications chez les personnes atteintes de diabète de type 2, et la réduction du C-LDL aux valeurs cibles doit être un élément essentiel de cette stratégie. Les résultats des essais cliniques ont démontré que sur le plan de la concentration du C-LDL, plus bas, c'est mieux : une réduction énergétique du C-LDL à < 2,0 mmol/L devrait être l'objectif du traitement hypolipidémiant. Les interventions reliées au mode de vie et le traitement par les statines sont les deux pierres angulaires du traitement pour abaisser le C-LDL. Lorsque ces interventions ne permettent pas d'atteindre les valeurs cibles du C-LDL, l'adjonction d'un second agent, le plus souvent l'ézétimibe, devrait être envisagée.

### Références :

- Fiche nationale de renseignements sur le diabète. Canada 2007. Site Web de l'Agence de la santé publique du Canada : [www.phac-aspc.gc.ca/ccdpc-cpcmc/diabetes-diabete/francais/pubs/ndfs-fnr07-fra.html](http://www.phac-aspc.gc.ca/ccdpc-cpcmc/diabetes-diabete/francais/pubs/ndfs-fnr07-fra.html). Consulté en février 2009.
- Lipscombe LL. The growing prevalence of diabetes in Ontario: are we prepared? *Healthc Q* 2007; 10(3):23-5.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, et coll. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348(5):383-93.
- Association canadienne du diabète. Comité d'experts des lignes directrices de pratique clinique.
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et coll. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(6):580-91.
- Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008; 32(suppl 1):S1-S201.
- Lee WL, Cheung AM, Cape D, et coll. Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2000; 23:962-8.
- Booth GL, Kapral MK, Fung K, et coll. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006; 368:29-36.
- Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, et coll. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006; 113:791-8.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, et coll. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366(9493):1267-78.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, et coll. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371(9607):117-25.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et coll. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:685-96.
- McPherson R, Frohlich J, Fodor G, et coll. Canadian Cardiovascular Society position statement – recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Can J Cardiol* 2006; 22(11):913-27.
- Bourgault C, Davignon J, Fodor G, et coll. Statin therapy in Canadian patients with hypercholesterolemia: the Canadian Lipid Study – Observational (CALIPSO). *Can J Cardiol* 2005; 21(13):1187-93.
- Martineau P, Gaw A, de Teresa E, et coll. Effect of individualizing starting doses of a statin according to baseline LDL-cholesterol levels on achieving cholesterol targets: the Achieve Cholesterol Targets Fast with Atorvastatin Stratified Titration (ACTFAST) study. *Atherosclerosis* 2007; 191(1):135-46.
- Sénécal M, Fodor G, Gagné C, et coll. Limitations of statin monotherapy for the treatment of dyslipidemia: a projection based on the Canadian Lipid Study – Observational. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(1):47-55.
- Howard BV, Roman MJ, Devereux RB, et coll. Effect of lower targets for blood pressure and LDL cholesterol on atherosclerosis in diabetes: the SANDS randomized trial. *JAMA* 2008; 299(14):1678-89.
- Fleg JL, Mete M, Howard BV, et coll. Effect of statins alone versus statins plus ézétimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes: the SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(25):2198-205.
- Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et coll. Simvastatin with or without ézétimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358:1431-43.
- Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, et coll. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1855-62.