Das alternde Herz

Peter Rickenbacher
Kardiologie, Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital, Bruderholz

Quintessenz

- Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Todesursache in der Schweiz. Aufgrund der erwarteten Bevölkerungsentwicklung, mit weiterem Anstieg der Zahl von betagten und hochbetagten Menschen in den nächsten Jahrzehnten, werden die durch kardiovaskuläre Erkrankungen verursachte Mortalität, Morbidität, Invalidisierung und die damit verbundenen Kosten für das Gesundheitswesen über die nächsten Jahrzehnte hoch bleiben.
- Eine komplexe Interaktion «physiologischer» Alterungsvorgänge mit pathophysiologischen Veränderungen als Folge der Einwirkung von klassischen Risikofaktoren sowie mit genetischer Prädisposition erklärt das gehäufte Auftreten und die ungünstige Prognose kardiovaskulärer Erkrankungen im Alter.
- Aktuell sind keine Interventionen bekannt, welche eine wissenschaftlich belegte und substantielle Retardierung des Alterungsprozesses *per se* beim Menschen bewirken.
- Die «klassischen» Massnahmen zur Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen stehen therapeutisch im Vordergrund.

Nur einen Sommer gönnt, ihr Gewaltigen!
Und einen Herbst zu reifem Gesange mir,
Dass williger mein Herz, vom süssen
Spiele gesättiget, dann mir sterbe.
Friedrich Hölderlin, «An die Parzen»

Einführung

Die mittlere Lebenserwartung lag 2008 in der Schweiz für 65-jährige Frauen bei 22,0 Jahren, für gleichaltrige Männer bei 18,7 Jahren. Von dieser Zeitspanne können 13,5 bzw. 13,0 Jahre bei guter Gesundheit verbracht werden. Allerdings steigt die Rate von ambulanten ärztlichen Konsultationen und vor allem Hospitalisationen mit zunehmendem Alter stark an [1]. Ein wesentlicher Anteil dieser Morbidität ist durch kardiovaskuläre Erkrankungen verursacht. Die Inzidenz und Prävalenz von koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, arterieller Hypertonie, Vorhofflimmern, Aortenklappenstenose und zerebrovaskulären Erkrankungen nehmen mit dem Alter markant zu. Die kardiovaskuläre Mortalität hat dagegen in westlichen Ländern seit 1970 kontinuierlich abgenommen [2, 3]. In der Schweiz kam es allein von 1998 bis 2008 zu einer Reduktion der kardiovaskulären Todesfälle von 222 auf 155/100 000 Einwohner. Kardiovaskuläre Erkrankungen bleiben aber die häufigste Todesursache mit einem Anteil von 36% in der Schweiz im Jahr 2008 [1]. Der grösste Anteil dieser Todesfälle entfällt auf über 65-Jährige. Aufgrund der erwarteten Bevölkerungsentwicklung mit weiterem Anstieg der Zahl von betagten und hochbetagten Menschen in den nächsten Jahrzehnten werden durch kardiovaskuläre Erkrankungen verursachte Mortalität, Morbidität, Invalidisierung und nicht zuletzt Kosten für das Gesundheitswesen über die nächsten Jahrzehnte hoch bleiben.

Es existieren verschiedene Hypothesen zur Erklärung des dominanten Effekts des Alters auf das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen [4]. Typische altersbedingte strukturelle und funktionelle kardiovaskuläre Veränderungen sind gut dokumentiert. Mit zunehmendem Alter nehmen auch Anzahl und Expositionszeit für konventionelle Risikofaktoren und damit zum Beispiel Manifestationen der Arteriosklerose zu. Wie in Abbildung 1 dargestellt, wird eine komplexe Interaktion «physiologischer» Alterungsvorgänge mit pathophysiologischen Veränderungen als Folge der Einwirkung von klassischen Risikofaktoren sowie mit genetischer Prädisposition postuliert, um das gehäufte Auftreten und die ungünstige Prognose kardiovaskulärer Erkrankungen im Alter zu erklären. Im Folgenden sollen diese einzelnen Faktoren näher beleuchtet und zum Schluss therapeutische Optionen diskutiert werden.

Kardiovaskulärer Alterungsprozess

Tierexperimentelle Daten und Resultate aus diversen populationsbasierten Studien, wie der «Baltimore Longitudinal Study of Aging» oder der «Framingham Heart Study», zeigen, dass Herz und Gefässe im Verlauf des Lebens dynamische und progressive sowohl strukturelle als auch funktionelle Veränderungen erfahren. Für diese Phänomene wurde der Begriff «Remodeling» geprägt.

In den grossen elastischen Arterien wie der Aorta führt die kontinuierliche Exposition auf mechanische Belastung zu einer Wandverdickung primär der Intima, infolge Proliferation und Migration glatter Muskelzellen, sowie zu einer Dilatation des Lumens. Die Fähigkeit der Aorta, die Kraft des linksventrikulären Blutauswurfs zu absorbieren und den pulsatilen Blutfluss zu dämpfen, nimmt mit zunehmendem Alter durch Steifigkeit der Wand mit vermehrter Kollageneinlagerung, Verlust von elastischen Fasern und Verkalkung im Bereich der Media ab. Eine Endotheldysfunktion, häufig ausgelöst durch Mangel an Stickstoffmonoxid (nitric oxide [NO]), ist charakteristisch für die arterielle Alterung und beeinträchtigt die Gefässadaptation auf Änderungen von Blutfluss und -druck weiter. Eine zunehmende Intima-Media-Dicke, eine erhöhte Blutdruckamplitude und Pulswellengeschwindigkeit (PWV = pulse wave velocity) können als Marker des vaskulären Remodelings und der Gefäss-Steifigkeit klinisch gemessen

Peter Rickenbacher

Der Autor erklärt, dass er keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag hat.

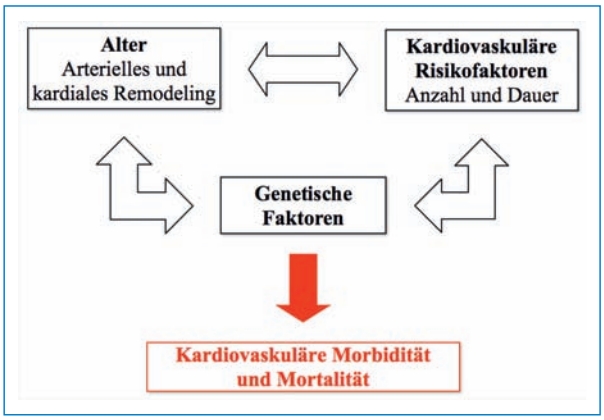

Abbildung 1
Interaktion «physiologischer» Alterungsvorgänge mit kardiovaskulären Risikofaktoren und genetischen Faktoren zur Erklärung des gehäuften Auftretens und der ungünstigen Prognose kardiovaskulärer Erkrankungen im Alter.

werden. Sie sind Ausdruck der vaskulären Alterung sowie Prädiktoren eines erhöhten kardiovaskulären Risikos, insbesondere für Arteriosklerose, systolische Hypertonie, linksventrikuläre Hypertrophie und Hirnschlag [4–7].
Das kardiale Remodeling geht ebenfalls einher mit typischen Veränderungen der zellulären und extrazellulären Zusammensetzung des Myokards, welche Myozytenhypertrophie, -apoptose und vermehrten Kollagengehalt umfassen. Fortschreitendes Alter ist assoziiert mit linksventrikulärer Hypertrophie, wobei durch die gleichzeitige Abnahme des linksventrikulären enddiastolischen Volumens die Myokardmasse unverändert bleibt. Während eine Korrelation des Alters mit diastolischer Dysfunktion des linken Ventrikels als Folge der oben beschriebenen Prozesse schon länger bekannt ist, zeigen neuere Studien mit Einsatz von kardialer Magnetresonanztomographie, dass trotz erhaltener Auswurffraktion auch die systolische Funktion beeinträchtigt und das Schlagvolumen im Alter vermindert sind. Die maximale Herzfrequenz unter Belastung sinkt zwischen dem 20. und 85. Altersjahr um rund 30%, was zusammen mit verminderter kontraktiler Reserve des linken Ventrikels und defizienter sympathischer Modulation zu einer Abnahme des Herzminutenvolumens unter körperlicher Belastung im Alter führt. Der beschriebene Phänotyp des kardialen Remodelings im Alter geht einher mit erhöhter kardiovaskulärer Ereignisrate und erklärt die erniedrigte Schwelle für das Auftreten von Symptomen bei zusätzlichen kardialen Erkrankungen. Die Kombination von vermehrter arterieller und ventrikulärer Steifigkeit dürfte insbesondere zur hohen Prävalenz von Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurffraktion bei Betagten, vor allem älteren Frauen, beitragen. Atriale Hypertrophie und Dilatation als Folge des erhöhten Füllungsdrucks begünstigen zudem das Auftreten von Vorhofflimmern [5, 8–11].

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Auf die herausragende Rolle kardiovaskulärer Risikofaktoren in der Entstehung und Progression kardiovaskulärer Erkrankungen, welche gut dokumentiert und unbestritten ist, soll in dieser Übersicht nicht näher eingegangen werden [12]. In der «INTERHEART»-Fall-Kontroll-Studie zum akuten Myokardinfarkt [13] zum Beispiel konnten rund 90% der Ereignisse durch die Erfassung von neun einfach messbaren Risikofaktoren vorausgesagt werden. Rauchen und Hyperlipidämie erwiesen sich als wichtigste Risikofaktoren, gefolgt von psychosozialen Faktoren, abdomineller Adipositas, Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie. Konsum von Obst, Gemüse und Alkohol sowie sportliche Betätigung zeigten einen protektiven Effekt.

Genetische Faktoren

Eine detaillierte Darstellung dieses Themas würde den Rahmen dieser Übersicht sprengen, es wird deshalb nur auf einzelne aktuelle Aspekte in diesem sich rasch entwickelnden Forschungsgebiet eingegangen [14]. Menschliche Zwillingsstudien zeigen, dass nur 20–30% der Variabilität der Lebensspanne genetisch bedingt sind. Die Beobachtung, dass Langlebigkeit familiär gehäuft vorkommt, deutet andererseits darauf hin, dass genetische Faktoren eine wichtige Rolle im Alterungsprozess spielen. In einer kürzlich publizierten genomweiten Assoziationsstudie an Hochbetagten wurden aus 150 Einzelnukleotid-Polymorphismen 19 Gruppen von verschiedenen Kombinationen dieser Polymorphismen identifiziert, in welche 90% der Probanden klassifiziert werden konnten. Die verschiedenen Gruppen, Ausdruck der genetischen Komplexität der Langlebigkeit, korrelierten mit Unterschieden in der Prävalenz und dem Zeitpunkt der Manifestation altersbedinger Erkrankungen [15]. Wichtige Erkenntnisse wurden durch Untersuchung von Genmutationen gewonnen. Patienten mit Progerie (Hutchinson-Gilford-Syndrom) sterben im Adoleszentenalter meist infolge kardiovaskulärer Erkrankungen. Die autosomal-dominant vererbte Krankheit wird durch eine Mutation von Perlamin A verursacht, einem Schritt in der Bildung von funktionellem Lamin A [16]. Lamin A ist ein Schlüsselprotein zur Erhaltung der mechanischen Integrität des Kerns, vor allem in mechanisch stark belasteten Zellen. Die Wirkungen von Klotho, einem anderen «Langlebigkeits-Gen», wurden kürzlich in dieser Zeitschrift zusammengefasst [17]. Genetische Varianten von Klotho sind mit Osteoporose, koronarer Herzkrankheit, Hirnschlag und Niereninsuffizienz assoziiert, und Überexpression von Klotho in einem Rattenmodell mit erhöhtem Risikofaktorprofil zeigte einen protektiven Effekt gegen Arteriosklerose [18]. Ein zukunftsträchtiges Gebiet ist schliesslich die Epigenetik, welche die Interaktion von Genen und Umwelt in der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen untersucht [19]. Epigenetische Mechanismen, welche die Zelle befähigen, rasch auf Veränderungen der Umgebung wie Ernährung, Rauchen, Stress oder zirkadianen Rhythmus zu reagieren, umfassen Methylierung der DNS, Histon-Modifikation und Mikro-RNS-Veränderungen. Telomere schliesslich sind spezialisierte DNS-Protein-Komplexe, welche die Enden der Chromosomen abdecken und die Integrität der DNS während der Zellteilung gewährleisten [20]. Die Telomerlänge verkürzt sich mit jeder Zellteilung und stellt einen Marker für das biologische Alter dar. Querschnittsstudien haben einen komplexen Zusammenhang von Telomerlänge, kardiovaskulären Risikofaktoren und altersassoziierten Erkrankungen wie Arteriosklerose oder Herzinsuffizienz gezeigt. Inwie-

weit die Telomerlänge auch eine kausale Rolle in der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen spielt, bleibt vorderhand unklar [21].

Therapeutische Optionen

Aktuell sind keine Interventionen bekannt, welche eine wissenschaftlich belegte und substantielle Retardierung des Alterungsprozesses per se beim Menschen bewirken. Eine diätetische Kalorienrestriktion ist die einzige nichtgenetische Massnahme, für die experimentell bei verschiedenen Spezies, inklusive Säugetieren, eine Verlängerung der Lebensspanne, eine Verzögerung des Auftretens verschiedener Parameter des kardiovaskulären Remodelings sowie unter anderem ein Schutz gegen Diabetes, Krebs und kardiovaskuläre Erkrankungen gezeigt werden konnte. Interessanterweise zeigt sich ein ähnlicher Effekt, wenn die Aktivität von «nutrient sensing pathways» wie Insulin-like growth factor/Insulin oder TOR («target of rapamycin») durch Mutationen oder chemische Inhibition vermindert wird, was auf gemeinsame Mechanismen hindeutet [22].

Das kardiale Remodeling im Alter erklärt die erniedrigte Schwelle für das Auftreten von Symptomen bei zusätzlichen kardialen Erkrankungen

Basierend auf diesen Erkenntnissen werden ebenfalls im Tierversuch verschiedene sogenannte «caloric restriction mimetics» getestet, welche eine Lebensverlängerung und Abnahme altersassoziierter Erkrankungen durch ähnliche Wirkungsmechanismen, aber ohne diätetische Restriktionen bewirken sollen [23]. Andere Ansätze umfassen zum Beispiel Telomerase- oder Farnesyl-Transferase-Inhibitoren. Letztere werden aktuell in einer Studie bei Patienten mit Progerie eingesetzt, um die Produktion von Lamin A zu steigern (siehe auch Abschnitt genetische Faktoren).

Gemäss Schätzung des amerikanischen National Center for Health Statistics würde die durchschnittliche Lebenserwartung durch Elimination aller kardiovaskulären Erkrankungen um rund 7 Jahre ansteigen [24]. Die kontinuierliche Reduktion der kardiovaskulären und insbesondere der koronaren Mortalität in den letzten Jahrzehnten kann je zur Hälfte durch Abnahme der Inzidenz (primäre Prävention) und der Letalität (verbesserte Behandlung inklusive Sekundärprävention) erklärt werden [25]. Entsprechend kommt der «klassischen» Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen nach wie vor grösste Bedeutung zu [12]. Erstens soll auf Bevölkerungsstufe die Inzidenz durch Änderungen von Lebensstil und Umweltbedingungen gesenkt werden. Tatsächlich bewirken auch moderate anhaltende Veränderungen des Lebensstils betreffend Ernährung, Körpergewicht, Nikotinabstinenz und körperlicher Aktivität eine substantielle Reduktion von kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität [26]. Leider können diese Verhaltensänderungen häufig nicht längerfristig aufrechterhalten werden. Die zweite Strategie umfasst die Primärprävention noch gesunder Individuen mit hohem kardiovaskulärem Risikoprofil, die dritte schliesslich die aggressive Sekundärprävention bei Patienten mit etablierter kardiovaskulärer Erkrankung. Individuen mit dem höchsten Risiko profitieren am meisten von präventiven Massnahmen. Andererseits müssen zur Prävention eines Ereignisses in Kollektiven mit niedrigem Risiko viele Personen behandelt werden, welche keinen offensichtlichen Nutzen von einer Intervention haben («Präventions-Paradox»). Indikationen, Zeitpunkt und Ziele von medikamentösen primärpräventiven Interventionen wie antihypertensiver oder lipidsenkender Therapie geben aus diesem Grund und aus Kostenüberlegungen immer wieder zu Diskussionen Anlass, wie die Kontroverse um die «Polypill» 2009 (TIPS-Studie [27, 28]) oder die aktuelle Debatte um die Statine zeigt [29–33].

Zum Schluss gilt anzumerken, dass ältere Patienten in klinischen Studien nach wie vor meist ungenügend repräsentiert sind, wie das Beispiel der Herzinsuffizienz eindrücklich zeigt. In randomisierten kontrollierten Studien lag das mittlere Alter bei 60–65 Jahren. Es handelte sich meist um Mortalitätsstudien mit restriktiven Ein- und Ausschlusskriterien, in denen einzelne Medikamente für die Behandlung der Herzinsuffizienz mit verminderter Auswurffraktion untersucht wurden. In der Praxis sind wir aber überwiegend konfrontiert mit über 75-jährigen, multimorbiden und deswegen unter Polypharmazie mit entsprechendem Risiko von Medikamenteninteraktionen und Nebenwirkungen stehenden Patienten. Zudem ist in dieser Population der Anteil an Patienten, welcher an einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurffraktion leidet, besonders hoch. Schliesslich stehen bei Hochbetagten möglicherweise andere Therapieziele wie Lebensqualität und Symptomlinderung im Vordergrund [34, 35]. Tatsächlich gibt es Hinweise, dass ältere im Vergleich zu jüngeren Herzinsuffizienzpatienten unter medikamentöser Therapie weniger profitieren bei erhöhter Rate von Nebenwirkungen [36]. Trotz des Fehlens einer spezifischen Evidenz werden die Besonderheiten kardiovaskulärer Erkrankungen im Alter in aktuellen Richtlinien noch kaum gewürdigt.

Verdankung
Herrn Dr. med. Thomas Götz, Innere Medizin FMH, Hauptstrasse 45, 4153 Reinach, wird für die kritische Durchsicht des Manuskripts und für wertvolle Hinweise gedankt.

Korrespondenz:
Prof. Peter Rickenbacher
Kardiologie
Medizinische Universitätsklinik
Kantonsspital
CH-4101 Bruderholz
peter.rickenbacher@ksbh.ch

Empfohlene Literatur

– Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. Circulation. 2003;107:139–46.
– Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises Part II: the aging heart in health: links to heart disease. Circulation. 2003;107:346–54.
– Graham J, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2007;14 (Suppl 2):S1–113.
– Martin GM, Bergman A, Barzilai N. Genetic determinants of human health span and life span: progress and new opportunities. PLoS Genetics. 2007;3:1121–30.
– Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy lifespan – from yeast to humans. Science. 2010;328:321–6.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch

Das alternde Herz /

Le cœur sénescent

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

1 Bundesamt für Statistik. Schweiz. www.bfs.admin.ch.
2 Allender S, Scarborough P, Peto V, Rayner M. European cardiovascular disease statistics; edition 2008. London: British Heart Foundation; 2008.
3 Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics 2010 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2010;121:e46–215.
4 Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part I: aging arteries: a “set up” for vascular disease. Circulation. 2003;107:139–46.
5 Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. Circulation. 2003;107:490–7.
6 Safar ME. Arterial aging – hemodynamic changes and therapeutic options. Nat Rev Cardiol. 2010;7:442–9.
7 Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular aging: a tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment. Hypertension. 2009;54:3–10.
8 Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises Part II: the aging heart in health: links to heart disease. Circulation. 2003;107:346–54.
9 Cheng S, Xanthakis V, Sullivan LM, Lieb W, Massaro J, Aragam J, et al. Correlates of echocardiographic indices of cardiac remodeling over the adult life course. Longitudinal observations from the Framingham Heart Study. Circulation. 2010;122:570–8.
10 Cheng S, Fernandes VRS, Bluemke DA, McClelland RL, Kronmal RA, Lima JAC. Age-related left ventricular remodeling and associated risk for cardiovascular outcomes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Circ Cardiovasc Imaging. 2009;2:191–8.
11 Redfield MM, Jacobsen SA, Borlaug BA, Rodeheffer RJ, Kass DA. Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study. Circulation. 2005;112:2254–62.
12 Graham J, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2007;14 (Suppl 2):S1–113.
13 Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004;364:937–52.
14 Martin GM, Bergman A, Barzilai N. Genetic determinants of human health span and life span: progress and new opportunities. PLoS Genetics. 2007;3:1121–30.
15 Sebastiani P, Solovieff N, Puca A, Hartley SW, Melista E, Andersen S, et al. Genetic signatures of exceptional longevity in humans. Science. 2010 (im Druck).
16 Scaffidi P, Misteli T. Lamin A-dependent nuclear defects in human aging. Science. 2006;312:1059–63.
17 Krapf R. Was ist und was tut «Klotho»? Schweiz Med Forum. 2009;9:469.
18 Kuro-o M. Klotho and aging. Biochim Biophys Acta. 2009;1790:1049–58.
19 Ordovás JM, Smith CE. Epigenetics and cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol. 2010;7:1510–9.
20 Oeseburg H, de Boer RA, van Gilst WH, van der Harst P. Telomere biology in healthy aging and disease. Pflugers Arch. 2010;459:259–68.
21 De Meyer T, Rietzschel ER, De Buyzere ML, Langlois MR, De Bacquer D, Segers P, et al. Systemic telomere length and preclinial atherosclerosis: the Asklepios study. Eur Heart J. 2009;30:3074–81.
22 Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy lifespan – from yeast to humans. Science. 2010;328:321–6.
23 Minor RK, Allard JS, Younts CM, Ward TM, de Cabo R. Dietary interventions to extend life span and health span based on calorie restriction. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2010;65:695–703.
24 Anderson R. U.S. Decennial Life Tables for 1989–91;1(4): United States Life Tables Eliminating Certain Causes of Death. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 1999 (Available at: http://www.cdc.gov/nchs/data/lifetables/life89_1_4.pdf).
25 Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in U. S. deaths from coronary disease, 1980–2000. N Engl J Med. 2007;356: 2388–98.
26 Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, Kris-Etherton P, Van Horn L, Lichtenstein AH, et al. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2010;122:406–41.
27 The Indian Polycap Study. Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. Lancet. 2009;373:1341–5.
28 Cannon CP. Can the polypill save the world from heart disease? Lancet. 2009;373:1313–4.
29 Steinberg D. Earlier Intervention in the management of hypercholesterolemia. What are we waiting for? J Am Coll Cardiol. 2010;56:627–9.
30 Forrester JS. Redefining normal low-density liporprotein cholesterol. A strategy to unseat coronary disease as the nations’s leading killer. J Am Coll Cardiol. 2010;56:630–6.
31 Pletcher MJ, Hulley SB. Statin therapy in young adults. Ready for prime time? J Am Coll Cardiol. 2010;56:637–40.
32 Ray KK, Seshasai SRK, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention. A meta-analysis of 11 randomized controlled trial involving 65229 participants. Arch Intern Med. 2010;170:1024–31.
33 Green LA. Cholesterol-lowering therapy for primary prevention. Still much we dont’ know. Arch Intern Med. 2010;170:1007–8.
34 Heiat A, Gross CP, Krumholz HM. Representation of the elderly, women, and minorities in heart failure clinical trials. Arch Intern Med 2002;162:1682–8.
35 Krum H, Gilbert RE. Demographics and concomitant disorders in heart failure. Lancet. 2003;362:147–58.
36 M. Pfisterer, P. Buser, H. Rickli, M. Gutmann, P. Erne, P. Rickenbacher, et al. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy – the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF Randomized Trial). JAMA. 2009;301:383–92.