

Pleiotropowe działanie statyn w leczeniu chorego z zespołem metabolicznym

Statin use in the treatment of metabolic patient

Dariusz Kozłowski, Dagmara Sominka, Katarzyna Kogut- Dębska, Grzegorz Raczak

Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, Akademia Medyczna w Gdańsku

Streszczenie

Dyslipidemia stanowi schorzenie często bezobjawowe, aczkolwiek o niezaprzeczanym znaczeniu w etiopatogenezie jawnej klinicznie choroby wieńcowej lub choroby tętnic obwodowych.

Lekami z wyboru w terapii mającej na celu normalizację stężenia cholesterolu LDL, jak również zmniejszenie chorobowości i śmiertelności sercowo-naczyniowej są statyny. Stanowią one grupę inhibitorów reduktazy hydroksymetyloglutarylo koenzymu A, kluczowego enzymu szlaku syntezy cholesterolu, prowadząc do zwiększenia liczby receptorów dla LDL a tym samym spadku jego stężenia w osoczu.

Statyny wpływają na zwiększenie produkcji tlenu azotu przez śródbłonek naczyniowy, zmniejszają odkładanie się lipidów w ścianie tętnic, stabilizują istniejące blaszki miażdżycowe i przyczyniają się do ich regresji.

Pacjenci z cukrzycą oraz zespołem metabolicznym stanowią grupę o szczególnie dużym ryzyku chorób sercowo-naczyniowych. Korzyści płynące z terapii statyną wśród tych osób wydają się szczególnie istotne.

Pacjenci z hiperlipidemią mieszaną mogą wymagać skojarzonej terapii hipolipemicznej. Efektywność takiego postępowania była przedmiotem wielu badań klinicznych. Wyniki analizy SAFARI udowodniły bezpieczeństwo oraz dodatkowe korzyści płynące z zastosowania połączenia fenofibratu oraz simwastatyny w porównaniu z monoterapią wyłącznie preparatem simwastatyny. *Geriatrics 2008; 2: 231-236.*

Słowa kluczowe: inhibitory HMG-CoA, metaboliczne efekty terapii statynami, terapia skojarzona statyną i fibratem

Summary

Dyslipidemia itself causes no symptoms but can lead to symptomatic vascular disease, including coronary artery disease and peripheral arterial disease.

Statins are the drugs of choice for LDL reduction and demonstrably reduce cardiovascular morbidity and mortality. Statins inhibits hydroxymethylglutaryl CoA reductase, a key enzyme in cholesterol synthesis, leading to up-regulation of LDL receptors and increased LDL clearance.

Statins also appear to enhance endothelial nitric oxide productions, reduce lipid accumulation in the arterial wall, stabilize atherosclerotic plaques, and induce regression of plaques.

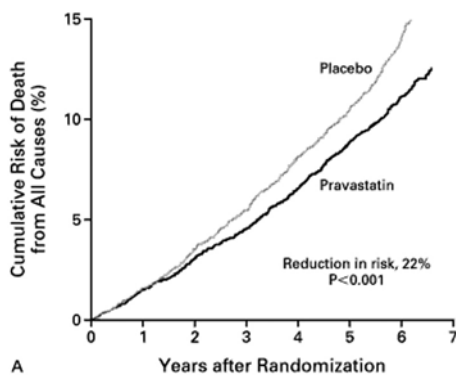
It is well known that patients with diabetes mellitus and metabolic syndrome are at particularly high risk for cardiovascular disease. Benefits of statin therapy appears to be grater among these groups of individuals.

Patients with combined hyperlipidemia might require combined hipolipemic drugs therapy.

Effectiveness of combined statin-fibrate therapy has been the subject of numerous clinical trials. The results of the SAFARI trial showed safety and additional improvement of combined fenofibrate and simvastatin therapy in all lipoprotein parameters measured compared with simvastatin monotherapy. *Geriatrics 2008; 2: 231-236.*

Keywords: HMG-CoA inhibitors, metabolic effect of statins therapy, combined statin-fibrate therapy

Związek struktury profilu lipidowego osocza z ryzykiem sercowo-naczyniowym w świetle współczesnej wiedzy nie budzi wątpliwości. Dane epidemiologiczne oraz kliniczne potwierdzają związek podwyższonego poziomu cholesterolu ze zwiększonym ryzykiem rozwoju choroby niedokrwiennej serca [1-3]. W wielu badaniach, w tym MRFIT Screenees [4], udokumentowano wprost proporcjonalną, niemal liniową zależność śmiertelności z powodu choroby niedokrwiennej serca od stężenia cholesterolu w osoczu (Rycina 1).



Rycina 1. Ryzyko zgonu wśród chorych otrzymujących prawastatinę i placebo [1]

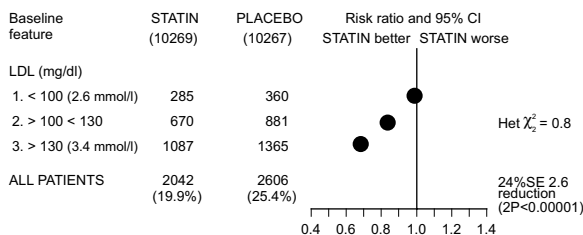
W etiopatogenezie miażdżycy najistotniejszą rolę odgrywają: frakcja lipoprotein LDL, szczególnie tzw., małe, gęste LDL, a także podwyższone poziomy trójglicerydów. Stężenia lipoprotein frakcji LDL przekraczające 3,0 mmol/l (115 mg/dl) dotyczą ponad 60% dorosłych Polaków. Zmiana stylu życia, przede wszystkim regularna aktywność fizyczna oraz modyfikacja diety, mają korzystne, aczkolwiek ograniczone działanie w zakresie normalizacji stężeń poszczególnych frakcji lipoprotein osocza. Większość chorych z dyslipidemią wymaga leczenia farmakologicznego.

Terapia hipolipemiczna ma długą historię – od pierwszych prób zastosowania substancji często szkodliwych, a nawet toksycznych, do leków współczesnych, których skuteczność i bezpieczeństwo zostały potwierdzone wielkimi badaniami klinicznymi.

W chwili obecnej w większości krajów głównymi grupami leków hipolipemizujących są: statyny, fibryny, sekwestranty kwasów tłuszczowych, pochodne kwasu nikotynowego oraz selektywne inhibitory wchłaniania cholesterolu. W większości sytuacji klinicznych lekami z wyboru pozostają statyny, które stanowią

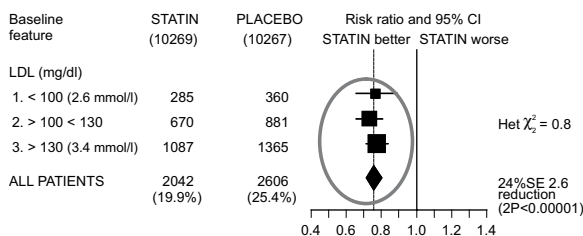
grupę inhibitorów kluczowego enzymu szlaku syntezy cholesterolu – reduktazy hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA). Pierwszą statynę uzyskano w 1976 roku. Była to naturalna substancja pochodząca z roślin gatunku *Panicylum*, która otrzymała nazwę mewastatyna.

Współczesne piśmiennictwo szczególnie szeroko podkreśla pozahipolipemizujące, tzn. plejotropowe działanie statyn. W świetle aktualnej wiedzy plejotropowe właściwości statyn tłumaczą większe oraz wcześniejsze korzyści płynące z ich stosowania, niejednokrotnie niewspółmierne do stopnia obniżenia stężeń cholesterolu. Podstawowym badaniem, które udowodniło plejotropizm statyn jest badanie HPS. W badaniu tym przeanalizowano m. in. częstość incydentów sercowo-naczyniowych w powiązaniu z poziomem LDL-cholesterolu. I tak na rycinie 2 przedstawiono trzy przedziały poziomu LDL:



Rycina 2. Częstość incydentów sercowo-naczyniowych w zależności od poziomu LDL-cholesterolu (założenia badania)

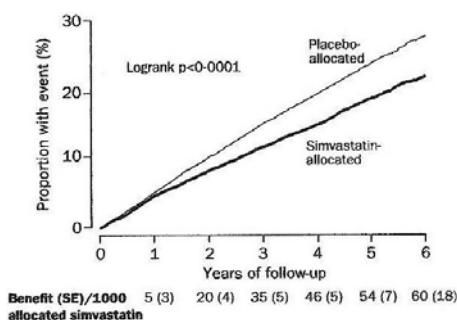
Jak widać, wartości te są dość niskie (< niż 130 mg/dl lub 100-130 mg/dl lub niskie > 100). Dlatego też, największą korzyść z leczenia simwastatiną powinna odnieść grupa z najwyższym poziomem LDL (grupa 3), a najmniejszą z najniższym (grupa 1).



Rycina 3. Częstość incydentów sercowo-naczyniowych w zależności od poziomu LDL-cholesterolu (wyniki badania)

Na kolejnej rycinie (Rycina 3) przedstawiony jest jednak prawdziwy, a nie estymowany wynik badania. Jasno wynika z niego, że wszystkie grupy (również te, z niskim poziomem LDL), uzyskały znamiennej redukcję zdarzeń sercowo- naczyniowych.

Dotąd opisano wiele mechanizmów działania statyn, w tym m.in. hamowanie wzrostu i migracji komórek mięśni gładkich, poprawę funkcji śródbłonna naczyniowego, hamowanie funkcji makrofagów, działanie przeciwzapalne, wpływ na koagulację i fibrylizację oraz funkcję płytek krwi. Wszystkie powyższe działania są odpowiedzialne za hamowanie powstawania blaszki miażdżycowej. Ponadto blaszki istniejące są przez statyny stabilizowane, co więcej mogą one ulegać regresji.



Rycina 4. Częstość zdarzeń sercowych przedstawiona w okresie obserwacji w badaniu HPS – grupa otrzymująca simwastatynę vs placebo [8]

Powstają również publikacje opisujące immunosupresyjne oraz przeciwnowotworowe działanie statyn. Poszukiwanie nowych, także pozakardiologicznych zastosowań tych leków może mieć duże znaczenie praktycznie z uwagi na stosunkowo dobrą ich tolerancję oraz rzadkie wchodzenie w interakcje. Stwarza to możliwości efektywnej terapii skojarzonej w wielu schorzeniach, których podstawą leczenia są leki o wielu działaniach niepożądanych.

Wszystkie statyny obniżają poziom cholesterolu całkowitego we krwi. Redukcja poziomu lipoprotein LDL wynosi około 35-45%, natomiast trójglicerydów 10-30%. Siła działania inhibitorów HMG-CoA jest zależna od dawki leku.

Statyny w niewielkim stopniu oddziałują na poziom cholesterolu HDL oraz apolipoproteiny A1, których stężenie jest odwrotnie proporcjonalne do ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej.

Udowodniono, że całkowity wzrost HDL o 0,12 mmol/l w wieku 60 lat, wiąże się z około 25% redukcją ryzyka choroby niedokrwiennej serca [5,6]. U chorych z wyjściowo niskim poziomem lipoprotein HDL, może on nie ulec zmianie. Jednakże Kastelein w swoim opracowaniu wskazuje na możliwość istotniejszego wpływu na zwiększenie stężenia HDL oraz apolipoproteiny A1 wywieranego przez simwastatynę w porównaniu z atorwastatyną [7].

Pacjent z cukrzycą typu II

Szczególnie duże ryzyko sercowo-naczyniowe dotyczy chorych obciążonych cukrzycą, bądź zespołem metabolicznym. Pacjenci cierpiący na cukrzycę nadzwyczaj często prezentują nieprawidłowości profilu lipidowego, głównie o charakterze hiperlipidemii oraz dyslipidemii aterogennej. Nieprawidłowości metaboliczne w przebiegu cukrzycy nie dotyczą wyłącznie gospodarki węglowodanowej. Nieprawidłowa kontrola glikemii może prowadzić do glikacji lipoprotein LDL, a w konsekwencji do ich zmniejszonego metabolizmu oraz zwiększonej podatności na oksydację, co sprzyja ich aterogenności.

Efektywność stosowania statyn u chorych obciążonych cukrzycą została udowodniona w pierwotnej oraz wtórnej prewencji incydentów sercowo-naczyniowych.

W dużym randomizowanym badaniu HPS (Heart Protection Study) [8] objęto obserwacją 5963 osób powyżej 40 roku życia, obciążonych cukrzycą typu 1 i 2, kryterium włączenia stanowił poziom cholesterolu LDL >135 mg/dl. W 5-letnim okresie obserwacji w grupie pacjentów przyjmujących 40 mg simwastatyny wykazano 25% redukcję ryzyka wystąpienia pierwszego poważnego incydentu sercowo-naczyniowego (Rycina 4). Co istotne, 33% redukcja epizodów sercowo-naczyniowych dotyczyła chorych bez uprzednio rozpoznanej miażdżycy, natomiast 27% redukcję występowania tychże incydentów u chorych z frakcją lipoprotein LDL poniżej 3,0 mmol/l. Korzyści związane z przyjmowaniem 40 mg simwastatyny były niezależne od czasu trwania cukrzycy, różnic w terapii, wieku pacjentów, współwystępowania nadciśnienia tętniczego i stężenia cholesterolu całkowitego >193 mg/dl.

Korzystny efekt w zakresie prewencji wtórnej incydentów sercowo-naczyniowych został potwierdzony badaniem 4S [9]. Analizą objęto 4444 chorych ze świeżym zawałem mięśnia sercowego lub chorobą

wieńcową i podwyższonym poziomem cholesterolu w osoczu (wartości w zakresie 5,5-8,0 mmol/l). W podgrupie 202 osób chorych na cukrzycę stwierdzono zmienną statystycznie 55% redukcję częstości epizodów sercowo-naczyniowych wśród osób leczonych simwastatyną w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Spostrzeżenia te uzupełniono retrospektywną analizą, uwzględniającą nowe kryteria rozpoznania cukrzycy, do której zakwalifikowano 483 osoby. W grupie tej wykazano 42% redukcję epizodów sercowo-naczyniowych oraz aż o 48% mniejsze ryzyko rewaskularyzacji. Wyniki te nie pozostawiają wątpliwości co do zasadności terapii statyną wśród chorych obciążonych cukrzycą.

Korzystne działanie inhibitorów HMG-CoA w grupie pacjentów obciążonych pełnoobjawowym zespołem metabolicznym udowodniono w wielu badaniach klinicznych. Porównywalne efekty w zakresie redukcji cholesterolu całkowitego, lipoprotein LDL, nie-HDL cholesterolu oraz apo B, opisywano w czasie terapii simwastatyną, jak również atorwastatyną. Wydaje się jednak, że nieco większą redukcję poziomu trójglicerydów obserwuje się podczas terapii atorwastatyną, podczas gdy simwastatyna wykazuje korzystniejszy wpływ na frakcję HDL-cholesterolu. Zwłaszcza, że w badaniu TNT atorwastatyna w dawce 80 mg obniżyła o 6% (p=NS) poziom lipoprotein HDL, zamiast go podwyższać.

Działanie przeciwzapalne statyn

Poza bezpośrednim działaniem hipolipemicznym, szczególnie szeroko udokumentowano przeciwzapalną komponentę działania statyn. Liczne doświadczenia udowodniły zmniejszanie przez te leki stężenia markerów zapalenia tj. interleukiny IL-6, IL-8, IL-12, czynnika martwicy nowotworów TNF- α , cyklooksygenazy 2 oraz wielu innych, w tym również molekuł adhezji. Przeciwzapalne działanie statyn w warunkach laboratoryjnych monitorowano za pomocą wahań poziomów CRP oraz interleukin w osoczu. W analizie porównawczej 132 chorych obciążonych hiperlipidemią oraz przyjmujących simwastatynę lub atorwastatynę wykazano redukcję stężeń IL-6, TNF- α oraz sICAM 1 (ang. soluble intercellular vascular adhesion molecule) w obu grupach. Plejotropowy efekt określany wpływem na cytokiny prozapalne oraz aktywację śródbłonna występował wcześniej w grupie otrzymującej simwastatynę w porównaniu z atorwastatyną. Mechanizmem

tym można tłumaczyć wczesne korzyści płynące z zastosowania statyn w przebiegu ostrych zespołów wieńcowych [10].

Bulcão opisała porównywalne efekty przeciwzapalne w czasie czteromiesięcznej terapii simwastatyną oraz metforminą wśród pacjentów z BMI 25-39,9 kg/m² oraz nieprawidłową tolerancją glukozy. Oba leki powodowały porównywalny spadek stężenia CRP oraz IL-6, który w każdej z grup nie wykazywał zależności z wpływem na metabolizm glukozy lub cholesterolu. Wyniki tej analizy są o tyle ciekawe, iż potwierdzają one zasadność terapii u osób o zwiększonym ryzyku sercowo-naczyniowym, mimo braku spełnienia kryteriów rozpoznania cukrzycy lub zespołu metabolicznego [11].

Działanie hipotensyjne statyn

Znaczenie statyn w zakresie prewencji sercowo-naczyniowej, może wynikać również z ich działania hipotensyjnego. Metaanaliza 20 badań klinicznych wskazała istotną statystycznie redukcję ciśnienia skurczowego w grupach przyjmujących preparat statyny. Obserwowano również trend w kierunku niższych wartości ciśnienia rozkurczowego w tej grupie pacjentów [12]. Efekt hipotensyjny statyn przypisuje się zdolności do indukcji produkcji tlenku azotu przez śródbłonek naczyniowy, opisywaną w wielu badaniach doświadczalnych, jak również wpływem na wydzielanie i krążenie endoteliny 1 [13,14].

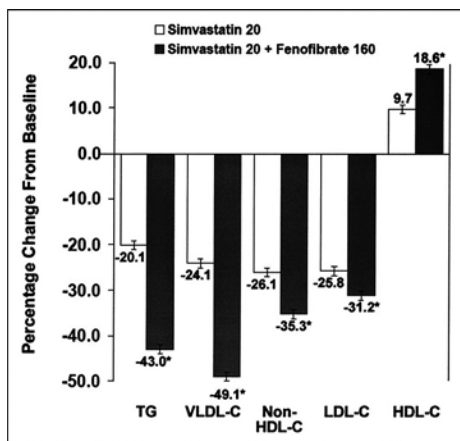
Bezpieczeństwo stosowania statyn

Statyny są grupą stosunkowo dobrze tolerowanych leków. Do najczęstszych działań niepożądanych należy wzrost wartości aminotransferaz wątrobowych w surowicy, występujący u około 1-3% pacjentów stosujących preparaty statyny [15]. Wartości te jednak rzadko osiągają poziomy wymagające przerwania leczenia.

Ze stosowaniem statyn wiąże się niewielkie ryzyko miopatii, a nawet sporadycznie występującej rhabdomyolizy. Z tego właśnie powodu w 2001 roku wycofano ze sprzedaży ceriwastatynę. We wspomnianym dużym badaniu HPS w ponad 5-letniej obserwacji różnica w ilości działań niepożądanych w grupach chorych stosujących simwastatynę i placebo nie osiągnęła znamienności statystycznej.

Niektóre grupy pacjentów nie osiągają docelowych wartości stężeń lipoprotein osocza pomimo terapii wysokimi dawkami inhibitorów reduktazy HMG-

CoA. Najczęściej sytuacja taka dotyczy chorych obciążonych hiperlipidemią mieszaną, bądź z wyjściowo znacznie podwyższonym poziomem frakcji lipoprotein LDL. Takie grupy pacjentów mogą wymagać skojarzonej terapii hipolipemicznej, opartej na połączeniu preparatu statyny z fibratem. Bezpieczeństwo oraz skuteczność takiego postępowania zostało potwierdzone wynikami opublikowanego w 2005 roku badania SAFARI (Simvastatin Plus Fenofibrate for Combined Hyperlipidemia) [16]. Było to jedno z pierwszych, randomizowanych, wielośrodkowych analiz dotyczących skojarzonej terapii simwastatiną oraz fenofibratem. Grupa badana obejmowała populację 619 pacjentów z hiperlipidemią mieszaną, zdefiniowaną jako stężenie trójglicerydów w zakresie 150-500 mg/dl oraz poziom cholesterolu LDL powyżej 130 mg/dl. W grupie otrzymującej skojarzone leczenie simwastatiną oraz fenofibratem w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie simwastatiną obserwowano redukcję poziomu trójglicerydów istotniejszą o 23,6%, cholesterolu całkowitego 6%, cholesterolu VLDL 25,1%, cholesterolu LDL 5,4%, apolipoproteiny B 9,8% oraz istotny statystycznie wzrost stężeń HDL (Rycina 5).



Rycina 5. Zmiana stężeń lipoprotein w czasie terapii skojarzonej simwastatiną i fenofibratem oraz monoterapii statyną w badaniu SAFARI [16]

W czasie badania łączna częstość występowania działań niepożądanych w obu grupach, jak i częstość zaprzestania terapii nie różniła się, pomimo iż w literaturze wielokrotnie podkreślano zwiększone ryzyko miopatii w przypadku połączenia preparatu statyny z fibratem. W analizowanej populacji tylko jeden

pacjent z grupy otrzymującej łącznie simwastatinę oraz fenofibrat został wykluczony z badania z powodu niemożności klinicznie ponad 10-krotnego powyżej normy wzrostu stężenia kinazy kreatynowej.

Interakcje statyn oraz fibratów mają najpewniej charakter czysto farmakokinetyczny, związany ze zwiększeniem stężenia osocznego statyn w trakcie jednoczesnego stosowania fibratów. Z uwagi na krótszy okres półtrwania simwastatyna wydaje się zatem stanowić bezpieczniejszy preparat w terapii skojarzonej z fibratami od alternatywnego połączenia fibratu wraz z atorwastatiną. Bezpieczeństwo takiego połączenia potwierdzają wyniki opisanego badania SAFARI.

Wytyczne dotyczące statyn

Pacjenci z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub z cukrzycą są obciążeni dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wiadomo, że cukrzyca wiąże się z takim samym ryzykiem zawału serca i zgonu z przyczyn krążeniowych, jak przebyty już wcześniej zawał i choroba niedokrwienna serca. Dlatego też, we wspólnych Wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą (EASD) dotyczących cukrzycy, stanu przedcukrzycowego i chorób układu krążenia zaleca się u chorych z cukrzycą i CVD wdrożyć leczenie statyną, niezależnie od wyjściowego stężenia cholesterolu LDL, Tak aby dążyć do jego obniżenia do wartości <1,8–2,0 mmol/l (<70–77 mg/dl). W wytycznych tych eksperci jednoznacznie stwierdzają, że lekami pierwszego rzutu stosowanymi w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL u chorych z cukrzycą są statyny. (Klasa zaleceń I, poziom wiarygodności: A)[17].

Podobne stanowisko ma Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD), które w wytycznych postępowania u chorych na cukrzycę (2008) zaleca, u wszystkich chorych na cukrzycę ze współistniejącym schorzeniem układu sercowo-naczyniowego wdrożyć leczenie statyną, niezależnie od wyjściowych stężeń cholesterolu frakcji LDL.

Ponadto PTD zaleca, aby u chorych na cukrzycę, ze współistniejącą hipertriglicydemią ≥ 2 mmol/l (177 mg/dl) utrzymującą się po osiągnięciu stężenia docelowego cholesterolu frakcji LDL za pomocą statyn, rozważyć zwiększenie dawki statyn, aby obniżyć stężenie cholesterolu nie-HDL, który stanowi wtórny cel leczenia. W niektórych przypadkach zaleca się rozważenie leczenia skojarzonego [18].

Podsumowanie

Podsumowując, pomimo długiej historii rozwoju terapii zaburzeń lipidowych, najszerszej stosowane w wielu krajach statyny, stanowią grupę leków stosunkowo nowych. Chociaż od czasu wprowadzenia pierwszego preparatu inhibitora HMG-CoA upłynęło niewiele ponad 30 lat, jednocześnie jest to grupa leków należących do najlepiej przebadanych. Znaczenie statyn w inhibicji wielu kaskad odpowiedzialnych za ukształtowanie oraz niestabilność blaszki miażdżycowej nie ulega wątpliwości. Podejmowane są nowe badania, mające na celu ocenę zasadności terapii sta-

tynami w zapobieganiu i terapii takich schorzeń jak choroba Alzheimera oraz niektóre nowotwory. Statyny są również grupą leków o różnorodnych właściwościach farmakokinetycznych, co ma znaczenie głównie w terapii skojarzonej, w której najbezpieczniejsza wydaje się simwastatyna.

Adres do korespondencji
Dariusz Kozłowski
Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca
Akademia Medyczna w Gdańsku
80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 7
Tel. +48 22 627 39 86; E-mail: dkozl@amg.gda.pl

Piśmiennictwo

1. Sheperd J, Cobbe SM, Ford I i wsp. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
2. Sack FM, Pfeffer MA, Moye LA i wsp. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
3. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic 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: 1349-57.
4. Neaton JD, Wenworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1992; 152: 56-64.
5. Pocock SJ, Shaper AG, Phillips AN. Concentrations of high density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and total cholesterol in ischaemic heart disease. *BMJ* 1989; 298: 998-1002.
6. Wald NJ, Law M, Watt HC i wsp. Apolipoproteins and ischaemic heart disease: implications for screening. *Lancet* 1994; 343: 75-9.
7. John JP, Kastelein, Jonathan L. Isaacsohn, Leiv Ose i wsp. Comparison of effects of simvastatin versus atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels. *The American Journal of Cardiology* 2000; 86: 221-3.
8. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002, 360: 7-22.
9. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1995; 344: 1383-9.
10. Mary E. Marketou, Evangelos A. Zacharis, Dragana Nikitovic i wsp. Early Effects of Simvastatin versus Atorvastatin on Oxidative Stress and Proinflammatory Cytokines in Hyperlipidemic Subjects. *Angiology* 2006; 57: 211-8.
11. Bulcão C, Ribeiro-Filho FF, Sañduo A i wsp. Effects of Simvastatin and Metformin on Inflammation and Insulin Resistance in Individuals with Mild Metabolic Syndrome. *Am J Cradiovasc Drugs* 2007; 7(3): 219-24.
12. Strazzullo P, Kerry M. S., Barbato A i wsp. Do Statins Reduce Blood Pressure? A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Hypertension* 2007; 49: 792-8.
13. Kalinowski L, Dobrucki LW, Brovkovich V i wsp. Cerivastatin potentiates nitric oxide release and eNOS expression through inhibition of isoprenoids synthesis. *J Physiol Pharmacol* 2002; 53: 585-95.
14. Hernandez-Perera O, Perez Sala D, Navarro-Antolin J i wsp. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin on the expression of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998; 101: 2711-9.
15. Laufs U, Liao JK., Direct vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Trends Cardiovasc Med* 2000; 10: 143-8.
16. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z i wsp. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005 Feb 15; 95(4): 462-8.
17. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28: 88-136.
18. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2008. *Diabetol Prakt* 2008; 9: A1-A49.