

Miejsce statyn w leczeniu zespołu metabolicznego

Agnieszka Kapton-Cieślicka, Krzysztof J. Filipiak

I Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej w Warszawie

Leczenie statynami wiąże się z istotnym zmniejszeniem śmiertelności całkowitej i z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz z obniżeniem ryzyka występowania ostrych zespołów wieńcowych, udarów mózgu i miażdżycy tętnic obwodowych. W dużych randomizowanych badaniach klinicznych udowodniono skuteczność statyn, zarówno w pierwotnej, jak i we wtórnej prewencji chorób układu krążenia [1]. Podwyższone stężenie lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) jest udowodnionym czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy i jej powikłań, a statyny są najsilniejszymi lekami zmniejszającymi stężenie cholesterolu frakcji LDL. Redukcję częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych pod wpływem statyn obserwowano jednak również u chorych z prawidłowymi stężeniami cholesterolu frakcji LDL, co pośrednio wskazuje, że korzystne działanie tych leków na układ sercowo-naczyniowy wykracza poza efekt hipolipemizujący [2].

Tematem niniejszego artykułu jest ewentualny wpływ statyn na zespół metaboliczny i korzyści z ich przyjmowania w tej populacji osób.

Choroby Serca i Naczyń 2008, 5 (1), 18–27

Słowa kluczowe: zespół metaboliczny, zaburzenia lipidowe, statyny

WPROWADZENIE

Chorzy z zespołem metabolicznym należą do grupy zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego. Typ zaburzeń lipidowych u pacjentów z zespołem metabolicznym i/lub cukrzycą nosi nazwę „dyslipidemii aterogennej” i charakteryzuje się występowaniem tak zwanej triady lipidowej, czyli podwyższonego stężenia triglicerydów, obniżonego stężenia lipoprotein o dużej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein*) oraz obecnością w osoczu nieprawidłowych cząsteczek lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*), tak zwanych małych gęstych LDL. Natomiast stężenie cholesterolu frakcji LDL u tych chorych

najczęściej nie jest wyższe niż w populacji osób bez zespołu metabolicznego.

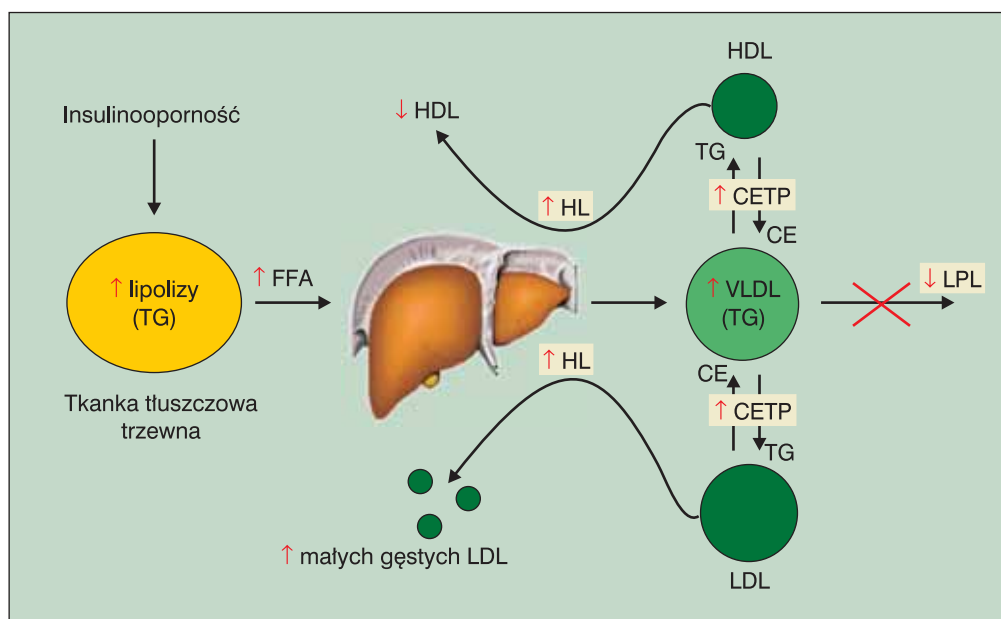
Na rycinie 1 przedstawiono w ogólnych zarysach patogenezę zaburzeń lipidowych u pacjentów z zespołem metabolicznym.

PATOGENEZA ZABURZEŃ LIPIDOWYCH W ZESPOLE METABOLICZNYM

U podstaw rozwoju aterogennej dyslipidemii leżą insulinooporność i hiperinsulinemia. Insulina jest hormonem anabolicznym, a jej wpływ na gospodarkę lipidową wyraża się nasileniem lipogenezy i hamowaniem lipolizy. U osób z zespołem metabolicznym rozwój insulinooporności prowadzi do nasilenia lipolizy w tkance tłuszczowej (w tym również w tkance tłuszczowej trzewnej, zlokalizowanej w dorzeczu żyły wrotnej) i zwiększonego napływu wolnych kwasów tłuszczowych do wątroby, gdzie — pod wpływem wysokiego stężenia insuliny —

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Krzysztof J. Filipiak
I Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej w Warszawie
SP Centralny Szpital Kliniczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
e-mail: krzysztof.filipiak@amwaw.edu.pl
www.amwaw.edu.pl/cardiology



Rycina 1. Patogeneza zaburzeń gospodarki lipidowej u chorych z zespołem metabolicznym; czerwone strzałki odpowiadają zmianom stężeń lipoprotein w osoczu i aktywności enzymów, obserwowanym w zespole metabolicznym; TG (*triglycerides*) — triglicerydy; FFA (*free fatty acids*) — wolne kwasy tłuszczowe; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o dużej gęstości; HL (*hepatic lipase*) — lipaza wątrobowa; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o małej gęstości; CETP (*cholesteryl ester transfer protein*) — białko przenoszące estry cholesterolu; CE (*cholesteryl ester*) — estry cholesterolu; VLDL (*very low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o bardzo małej gęstości; LPL (*lipoprotein lipase*) — lipaza lipoproteinowa

dochodzi do nasilenia lipogenezy i powstawania cząsteczek lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL, *very low-density lipoprotein*) — głównego nośnika triglicerydów z wątroby do tkanek pozawątrobowych. Insulinooporność powoduje także zmniejszenie aktywności lipazy lipoproteinowej (LPL, *lipoprotein lipase*) — enzymu śródbłonkowego odpowiedzialnego za hydrolizę triglicerydów zawartych w cząsteczkach VLDL i chylomikronach. Zwiększenie wątrobowej syntezy cząsteczek VLDL i ich zmniejszone usuwanie przez LPL prowadzi do wzrostu stężenia triglicerydów we krwi. W efekcie następuje zwiększenie aktywności białka przenoszącego estry cholesterolu (CETP, *cholesteryl ester transfer protein*), które, przenosząc estry cholesterolu z HDL i LDL do VLDL, a triglicerydy — z VLDL do HDL i LDL, bierze udział w wymianie składników lipidowych między lipoproteinami osocza. Nieprawidłowe cząsteczki HDL o zwiększonej zawartości triglicerydów charakteryzują się mniejszą zdolnością odbierania cholesterolu z tkanek i krótszym okresem półtrwania w wyniku nasilenia ich hydrolizy przez lipazę wątrobową (HL, *hepatic lipase*). Wywołuje to obniżenie stężenia cholesterolu frakcji HDL we krwi. Cząsteczki LDL o zwiększonej zawartości triglicerydów również stają się lepszym substratem dla HL, a ich hydroliza prowadzi do powstania małych gęstych

LDL. W porównaniu ze zwykłymi cząsteczkami LDL małe gęste LDL cechują się zmniejszonym powinowactwem do fizjologicznego receptora LDL, co sprawia, że dłużej pozostają w krążeniu. Ze względu na małe rozmiary łatwiej przenikają pod śródbłonek, gdzie wiążą się z proteoglikanami ściany naczyniowej. Zawierają stosunkowo mało cholesterolu, a w związku z tym również mniej rozpuszczalnych w tłuszczach antyoksydantów, co czyni je bardziej podatnymi na oksydację. Utlenione cząsteczki LDL działają cytotoksycznie na komórki śródbłonka, zwiększając w nich ekspresję cząsteczek adhezyjnych i czynników chemotaktycznych, w tym białka chemotaktycznego monocytów (MCP-1, *monocyte chemoattractant protein-1*), co warunkuje adhezję i migrację krążących we krwi monocytów do ściany naczynia. Ponadto utlenione cząsteczki małych gęstych LDL same działają chemotaktycznie na makrofagi, a także wykazują duże powinowactwo do ich receptorów zmiatających. Intensywna fagocytoza utlenionych cząsteczek LDL przez makrofagi powoduje ich przekształcanie w komórki piankowe i inicjuje tworzenie blaszki miażdżycowej. Powyższe właściwości małych gęstych LDL warunkują ich znaczny potencjał aterogenny [3].

Patogeneza zaburzeń lipidowych w zespole metabolicznym jest bardzo złożona, a bardziej szczegółowo omówiono ją w opracowaniach monograficznych [4].

RYZIKO SERCOWO-NACZYNIOWE W ZESPOLE METABOLICZNYM

Obecność małych gęstych LDL u chorych z zespołem metabolicznym sprawia, że faktyczne ryzyko sercowo-naczyniowe jest u nich wyższe niż to wynika ze stężenia cholesterolu frakcji LDL, które może być u tych osób prawidłowe. Dlatego uważa się, że ilość cząsteczek LDL, mierzona za pomocą stężenia apolipoproteiny B (która w cząsteczkach lipoprotein występuje w stosunku 1:1), może być lepszym wskaźnikiem ryzyka wieńcowego niż rutynowe oznaczanie stężenia cholesterolu frakcji LDL. Pomiar stężenia apolipoproteiny B może być także przydatny do oceny skuteczności leczenia aterogennej dyslipidemii (np. za pomocą statyn) u osób z wyjściowo prawidłowymi stężeniami cholesterolu frakcji LDL. Inną metodą oceny ryzyka wieńcowego u chorych z zespołem metabolicznym może być pomiar stężenia cholesterolu frakcji nie-HDL, które koreluje ze stężeniem apolipoproteiny B [5].

U chorych z zespołem metabolicznym stosowanie statyn może być szczególnie korzystne ze względu na:

- zmniejszenie stężenia małych gęstych LDL oraz zahamowanie ich oksydacji;
- obniżenie stężenia triglicerydów oraz zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji HDL;
- wpływ na inne komponenty zespołu metabolicznego, takie jak podwyższone ciśnienie tętnicze czy toczący się proces zapalny;
- fakt, że u osób obciążonych zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym leczenie statynami wiąże się z redukcją ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, niezależnie od wyjściowych stężeń cholesterolu frakcji LDL, co — z jednej strony — dowodzi korzyści z intensywnego obniżania stężenia cholesterolu frakcji LDL do jak najniższych wartości, a — z drugiej strony — wskazuje na potencjalny udział statyn w hamowaniu progresji miażdżycy i stabilizacji blaszki miażdżycowej, niezależnie od ich wpływu na profil lipidowy.

WPŁYW STATYN NA PROFIL LIPIDOWY W ZESPOLE METABOLICZNYM

Ponad połowę z całkowitej puli cholesterolu w ludzkim organizmie stanowi cholesterol endogeny. Do biosyntezy cholesterolu zdolne są wszystkie komórki jądrzaste organizmu, jednak większość krążącego we krwi cholesterolu pochodzi z syntezy w wątrobie i błonie śluzowej jelit. Kluczowym etapem biosyntezy cholesterolu, ograniczają-

cym jej szybkość, jest przekształcenie 3-hydroksy-3-metylo-glutarylokoenzymu A (HMG-CoA, *hydroxy-methylglutaryl coenzyme A*) do mewalonianu za pomocą mikrosomalnego enzymu reduktazy HMG-CoA. Statyny w sposób kompetencyjny i odwracalny hamują reduktazę HMG-CoA, zmniejszając syntezę cholesterolu w wątrobie i w tkankach pozawątrobowych. Zmniejszenie puli cholesterolu w komórkach prowadzi do zwiększenia ekspresji receptorów LDL na powierzchni komórek i zwiększenia katabolizmu cząsteczek LDL. Zatem komórki pokrywają swoje zapotrzebowanie na cholesterol, niezbędny do syntezy błon komórkowych, hormonów steroidowych czy witaminy D, poprzez zwiększone usuwanie cholesterolu frakcji LDL z osocza. Statyny wykazują największą wśród leków hipolipemizujących skuteczność w obniżaniu stężenia cholesterolu, powodując, zależnie od zastosowanego preparatu i dawki, 18–60-procentową redukcję stężenia cholesterolu frakcji LDL. W mniejszym stopniu wpływają na stężenie triglicerydów, zmniejszając je średnio o 10–30%, a ponadto nieznacznie zwiększają stężenie cholesterolu frakcji HDL (o ok. 5–15%) [6].

Redukcja stężenia triglicerydów pod wpływem statyn może wynikać zarówno ze zmniejszenia wątrobowej syntezy VLDL, jak i ze zwiększonego usuwania cząsteczek VLDL przez wątrobowe receptory LDL, a stopień tej redukcji zależy od wyjściowego stężenia triglicerydów przed leczeniem. U osób ze stężeniem prawidłowym (< 150 mg/dl) statyny nie wpływają na stężenie triglicerydów, natomiast w przypadku stężenia powyżej 250 mg/dl stosowanie leków z tej grupy prowadzi do istotnego, sięgającego nawet 45%, obniżenia stężenia triglicerydów [7]. Może to tłumaczyć fakt, że cząsteczki VLDL u osób z hipertriglicydemią mają zdolność wiązania się z receptorami LDL, natomiast VLDL u osób z prawidłowym stężeniem triglicerydów takiej zdolności nie wykazują [6]. Forster i wsp. [8] wykazali, że stosowanie statyn powoduje zwiększenie usuwania przez receptory LDL wszystkich frakcji lipoprotein zawierających apolipoproteinę B: VLDL, lipoprotein o pośredniej gęstości (IDL, *intermediate density lipoprotein*) oraz LDL.

Jak już wspomniano, małe gęste LDL, występujące u chorych z zespołem metabolicznym, charakteryzuje szczególnie potencjał aterogeny. Fibraty zmniejszają stężenie małych gęstych LDL nawet wówczas, gdy całkowite stężenie cholesterolu frakcji LDL pozostaje niezmienione. Wynika to ze związanego z obniżeniem stężenia triglicerydów zmniejszenia aktywności CETP, prowadzącego do zmiany rozkładu wielkości cząsteczek w obrębie

frakcji LDL. Statyny powodują zmniejszenie stężenia małych gęstych LDL przede wszystkim przez, wspomnianą wyżej, proporcjonalną redukcję stężeń wszystkich frakcji lipoprotein zawierających apolipoproteinę B [9]. Ponadto statyny o silniejszym działaniu (atorwastatyna, rosuwastatyna), zwłaszcza stosowane w większych dawkach, wywołują także — zależną od zmniejszenia stężenia triglicerydów — redukcję stężenia małych gęstych LDL, obniżając ich odsetek wśród pozostałych podfrakcji LDL osocza [8, 10]. W badaniu Caslake i wsp. [11] rosuwastatyna powodowała istotne, blisko 70-procentowe, obniżenie stężenia małych gęstych LDL oraz znamienne zmniejszenie aktywności CETP jedynie u osób z wyjściowym stężeniem triglicerydów powyżej 180 mg/dl.

Wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL w trakcie terapii statynami w niewielkim stopniu zależy od dawki leku. W badaniu *West Of Scotland Coronary Prevention Study* (WOSCOPS) zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji HDL pod wpływem leczenia prawastatyną korelowało dodatnio ze stopniem redukcji stężenia triglicerydów i ze spożyciem alkoholu (związanym ze zmniejszeniem aktywności CETP), a ujemnie — ze stopniem otyłości (związanej ze zwiększoną aktywnością CETP) [12].

POZALIPIDOWE MECHANIZMY DZIAŁANIA STATYN W ZESPOLE METABOLICZNYM

Mewalonian jest prekursorem nie tylko cholesterolu, ale również takich związków pośrednich, jak pirofosforan geranylu i pirofosforan farnezyłu, odgrywających istotną rolę w wewnątrzkomórkowej transmisji sygnałów. Efekty działania niektórych cytokin i hormonów, w tym nora-drenaliny, angiotensyny II czy endoteliny, zależą między innymi od aktywacji białek Rho i Ras, które uczestniczą w przekazywaniu sygnałów z receptorów błonowych do wnętrza komórki. Aktywacja białek Rho i Ras prowadzi do reorganizacji cytoszkieletu aktynowego oraz do aktywacji czynników transkrypcyjnych i zmiany ekspresji genów, a w konsekwencji — do proliferacji i różnicowania się komórek oraz do syntezy białek, między innymi cytokin prozapalnych. Podstawowym etapem posttranslacyjnej modyfikacji białek Rho i Ras, który umożliwia im zakotwiczenie się w błonie komórkowej i warunkuje ich aktywność biologiczną, jest ich geranylacja (Rho) i farnezylacja (Ras). Statyny, hamując powstawanie pirofosforanu geranylu i farnezyłu, mogą więc wpływać na wiele procesów zależnych od aktywności białek Rho i Ras. Jest to prawdopodobnie główny mechanizm warunkujący pozalipidowe dzia-

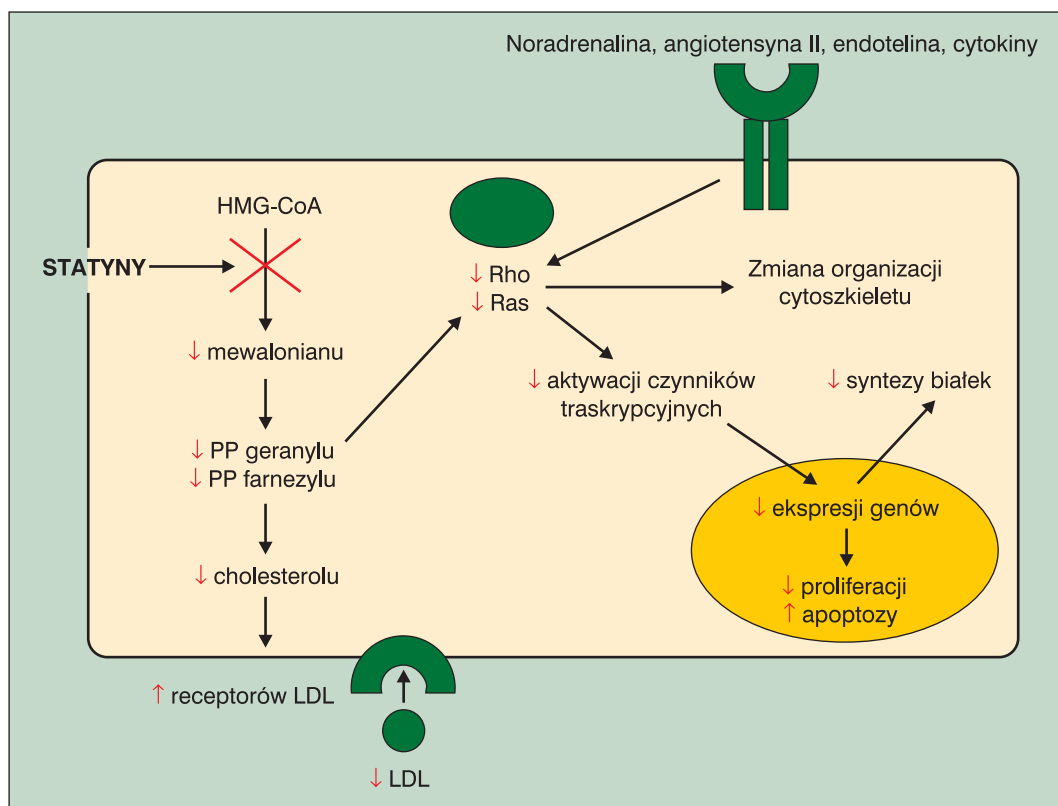
łania tych leków [13]. Co ciekawe, Martin i wsp. [14] wykazali, że zahamowanie geranylacji białka Rho wywołuje pobudzenie receptorów aktywowanych proliferatorami peroksyosomów typu α (PPAR α , *peroxisome proliferator-activated receptor α*). Aktywacja tych receptorów powoduje nasilenie transkrypcji genu apolipoproteiny A₁ i wzrost syntezy HDL w wątrobie. Martin i wsp. stwierdzili, że chociaż statyny, podobnie jak fibraty, powodują aktywację receptorów PPAR α , to do pobudzenia receptorów PPAR α przez te dwie grupy leków hipolipemizujących dochodzi za pośrednictwem różnych mechanizmów i udowodnili synergistyczne działanie ceriwastatyny i fenofibratu na receptory PPAR α [14]. Powyższe obserwacje wskazują na potencjalne korzyści z terapii skojarzonej statyną i fibratem.

Omówiony mechanizm pleiotropowego działania statyn przedstawiono na rycinie 2.

PLEJOTROPOWE DZIAŁANIA STATYN W ZESPOLE METABOLICZNYM

Większość danych na temat postulowanych pozalipidowych działań statyn pochodzi z badań doświadczalnych. Część z nich potwierdzono w badaniach klinicznych.

Prawidłowy śródbłonek wytwarza wiele substancji o działaniu wazodylatacyjnym, przeciwwzkrzepowym i profibrynolitycznym. Dysfunkcja śródbłonna, stanowiąca podłoże rozwoju miażdżycy, powoduje przede wszystkim zmniejszenie syntezy tlenku azotu (NO, *nitric oxide*), który wykazuje działanie naczyniorozszerzające, a ponadto hamuje adhezję i agregację płytek krwi oraz proliferację komórek mięśni gładkich. Statyny zwiększają syntezę NO na drodze kilku mechanizmów. Jednym z nich jest zwiększenie ekspresji śródbłonkowej syntazy tlenku azotu (eNOS, *endothelial nitric oxide synthase*) w wyniku zahamowania geranylacji białka Rho, które w formie aktywnej powoduje zmniejszenie stabilności mRNA dla eNOS [15]. Statyny wywołują także zwiększenie aktywności katalitycznej eNOS na skutek nasilenia fosforylacji tego enzymu oraz zmniejszenia ekspresji kaweoliny, która jest inhibitorem eNOS. Ostatnio postuluje się również, że niektóre efekty działania statyn, w tym zwiększenie aktywności eNOS, mogą być związane z ich wpływem na wewnątrzkomórkowe stężenie wapnia — ważnego przekaźnika sygnałów w komórce. Statyny, poprzez swoje działanie antyoksydacyjne, zmniejszają także inaktywację NO przez wolne rodniki tlenowe [13].



Rycina 2. Ogólny schemat przedstawiający mechanizmy pleiotropowego działania statyn; czerwone strzałki odzwierciedlają kierunek zmian zachodzących w komórce pod wpływem statyn; HMG-CoA (*hydroxy-methylglutaryl coenzyme A*) — 3-hydro-ksy-3-metylo-glutarylokoenzym A; PP (*pyrophosphate*) — pirofosforan; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o małej gęstości

Korzystny wpływ statyn na czynność śródbłonnika wynika nie tylko ze zwiększenia biodostępności NO (wazodylatora), ale także ze zmniejszenia stężenia hormonów o działaniu naczynioskurczowym. Istnieją doniesienia, że statyny obniżają stężenie endoteliny-1 we krwi, najprawdopodobniej w wyniku zmniejszenia syntezy pre-pro-endoteliny-1 w komórkach śródbłonnika. Stosowanie leków z tej grupy prowadzi do ograniczenia aktywności enzymu konwertującego angiotensynę (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) w ścianie naczyniowej, a przez to — do zmniejszenia powstawania angiotensyny II. Statyny zmniejszają również ekspresję receptora typu 1 (AT_1) dla angiotensyny II. Ponadto mogą hamować efekty pobudzenia receptorów AT_1 na drodze opisanego wyżej mechanizmu związanego z upośledzeniem przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych przez białka Rho i Ras. Prawdopodobnie na drodze podobnego mechanizmu hamują efekty pobudzenia receptorów adrenergicznych i ograniczają aktywację układu współczulnego [13]. U szczurów statyny zapobiegały apoptozie kardiomiocytów wywołanej stymulacją receptorów β -adrenergicznych [16]. W grupie pacjentów z chorobą wieńcową leczenie atorwastatyną

wiązało się ze zmniejszeniem stężenia noradrenaliny we krwi i zwiększeniem zmienności rytmu serca (HRV, *heart rate variability*) w porównaniu z placebo [17]. W innym badaniu stosowanie atorwastatyny u chorych z hipercholesterolemią powodowało wzrost wrażliwości baroreceptorów [18].

Poprawa funkcji śródbłonnika naczyniowego pod wpływem statyn jest w znacznym stopniu pochodną ich właściwości antyoksydacyjnych. Jednym z głównych źródeł wolnych rodników tlenowych w ścianie naczynia jest oksydaza NADPH (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*). Angiotensyna II, poprzez receptory AT_1 , indukuje powstawanie anionów ponadtlenkowych przy udziale oksydazy NADPH. Antyoksydacyjne działanie statyn jest rezultatem kilku mechanizmów. Po pierwsze, jak już wspomniano, statyny zmniejszają ekspresję receptorów AT_1 dla angiotensyny II. Po drugie, hamują geranylację białka Rac (z rodziny białek Rho) niezbędnego do aktywacji oksydazy NADPH, zmniejszając w ten sposób powstawanie wolnych rodników. Zwiększają także ekspresję katalazy, która jest odpowiedzialna za usuwanie wolnych rodników [19]. Obniżenie stężenia wolnych rodników tle-

nowych poprawia funkcję śródbłonka, zwiększa biodostępność NO (inaktywowanego przez wolne rodniki) oraz ogranicza aterogenność cząsteczek cholesterolu frakcji LDL, które w formie oksydowanej są bardziej podatne na fagocytozę przez makrofagi.

Antyoksydacyjne właściwości statyn i ich korzystny wpływ na śródbłonek potwierdzono w wielu (choć nie we wszystkich) badaniach klinicznych. W grupie chorych na cukrzycę, bez lub ze współistniejącą łagodną hipercholesterolemią, przyjmowanie ceriwastatyny przez 3 dni powodowało poprawę funkcji śródbłonka (wyrażonej zależnym od przepływu rozkurczem tętnicy ramiennej), z towarzyszącym istotnym wzrostem osoczowych stężeń cyklicznego guanozyno-3',5'-monofosforanu (cGMP, *cyclic guanosine 3',5'-cyclic monophosphate*) i NO, oznaczanego metodą pośrednią za pomocą pomiaru stężenia azotynów/azotanów we krwi [20]. Cykliczny GMP jest wewnątrzkomórkowym przekaźnikiem drugiego rzędu, powstającym w komórkach mięśni gładkich naczyni przy udziale enzymu cyklazy guanylanowej, pod wpływem NO. Zwiększenie stężenia cGMP prowadzi do zmniejszenia stężenia wapnia w cytozolu, a w konsekwencji — do rozkurczu miocytów naczyń krwionośnych. Zatem, wzrost stężenia cGMP we krwi badanych świadczy o wzmożonej produkcji NO pod wpływem ceriwastatyny. Stwierdzono ponadto, że stosowanie tego leku wiąże się z istotnym zmniejszeniem osoczowego stężenia 8-epi-prostaglandyny $F_{2\alpha}$ będącej wskaźnikiem zwiększonego stresu oksydacyjnego [20]. Warto podkreślić, że wszystkie powyższe efekty działania ceriwastatyny ujawniły się już po kilku dniach jej stosowania. Jednocześnie nie obserwowano zmian w profilu lipidowym objętych badaniem osób. Przedstawione wyniki dowodzą plejotropowego działania statyn, niezależnego od ich wpływu na stężenie lipoprotein osocza.

Procesy zapalne odgrywają kluczową rolę w patogenezie miażdżycy. U osób z zespołem metabolicznym stwierdzono podwyższone stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) i cytokin prozapalnych, takich jak czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*) czy interleukina-6 (IL-6, *interleukin 6*). Warto zaznaczyć, że podwyższone stężenie każdego z wyżej wymienionych markerów zapalenia (a zwłaszcza CRP) stanowi niezależny czynnik ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Źródłem cytokin prozapalnych u chorych z zespołem metabolicznym jest przede wszystkim tkanka tłuszczowa trzewna. Wydzielane przez adipocyty TNF- α , IL-6 i MCP-1 biorą

udział w rozwoju insulinoooporności i cukrzycy typu 2. Statyny wykazują działanie przeciwzapalne, zmniejszając syntezę TNF- α , interleukiny-1 (IL-1, *interleukin 1*) i IL-6 oraz zaburzając wewnątrzkomórkową transmisję sygnału z receptorów dla TNF- α [13]. U chorych z zespołem metabolicznym 8-tygodniowa terapia simwastatyną w dawce 40 mg na dobę powodowała znamiennej redukcję stężeń TNF- α , IL-6 i CRP [21]. W badaniu *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22* (PROVE IT-TIMI 22), obejmującym 4162 chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi, zmniejszenie stężenia CRP poniżej 2 mg/l w trakcie leczenia statynami wiązało się z istotnym obniżeniem ryzyka wystąpienia ponownego zawału serca i zgonu wieńcowego, niezależnie od uzyskanych stężeń cholesterolu frakcji LDL. Najmniejsze ryzyko zdarzeń wieńcowych stwierdzono u chorych, u których stężenie cholesterolu frakcji LDL wynosiło poniżej 70 mg/dl, a stężenie CRP — poniżej 1 mg/l [22]. Oznaczanie stężenia CRP może być zatem przydatne w monitorowaniu skuteczności leczenia statynami.

O przeciwzapalnych i immunomodulujących właściwościach statyn świadczą również dane pochodzące z badań obserwacyjnych. Podawanie statyn chorym po transplantacji serca lub nerek zmniejsza ryzyko ostrego odrzucenia przeszczepu oraz hamuje postęp waskulopatii przeszczepu. U pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego terapia statynami zmniejsza prawdopodobieństwo hospitalizacji z powodu posocznicy [23].

Przeciwmiażdżycowe działanie statyn wynika ponadto z ich wpływu na komórki mięśni gładkich ściany naczyniowej. Na drodze opisanego wyżej mechanizmu, związanego ze zmniejszeniem aktywności białek z rodziny Rho, statyny hamują proliferację miocytów gładkich i ich migrację do błony wewnętrznej naczynia (intymy). Mogą także indukować apoptozę miocytów neointymy [24]. Leki z tej grupy powodują także stabilizację blaszki miażdżycowej, zarówno w wyniku hamowania toczącego się w ścianie naczyniowej procesu zapalnego, jak i ograniczając wydzielanie metaloproteinaz przez makrofagi. Obniżenie ryzyka ostrych zespołów wieńcowych pod wpływem leczenia statynami może być również związane z ich postulowanym działaniem przeciwpłytkowym, przeciwzakrzepowym i profibrynolitycznym. Hamowanie agregacji płytek krwi przez te leki mogłoby być rezultatem zwiększenia biodostępności NO, a także zmiany płynności błon komórkowych płytek w wyniku zmniejszenia w nich zawartości cholesterolu. Wykazano, że statyny ograniczają ekspresję czynnika

tkankowego (TF, *tissue factor*) i inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor-1*), zwiększają natomiast ekspresję tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA, *tissue plasminogen activator*) [13].

Wyniki niektórych badań klinicznych wskazują na możliwe hipotensyjne działanie statyn [25]. Opublikowana ostatnio metaanaliza, obejmująca 20 randomizowanych badań z łączną liczbą 828 pacjentów, wykazała niewielką, ale istotną redukcję ciśnienia skurczowego (średnio o 1,9 mm Hg) oraz trend w kierunku zmniejszenia ciśnienia rozkurczowego w trakcie terapii statynami w porównaniu z placebo lub innym leczeniem hipolipemizującym. Wpływ statyn na ciśnienie był tym większy, im wyższe były wyjściowe wartości ciśnienia tętniczego — u osób z wyjściowym ciśnieniem powyżej 130/80 mm Hg redukcja ciśnienia skurczowego i rozkurczowego wynosiła odpowiednio 4,0 mm Hg i 1,2 mm Hg. Obniżenie ciśnienia tętniczego w trakcie terapii statynami było niezależne od ich wpływu na profil lipidowy [26]. Tak nieznaczne zmniejszenie wartości ciśnienia podczas leczenia statynami może wydawać się nieistotne klinicznie, należy jednak zaznaczyć, że nawet niewielkie zmiany wartości ciśnienia tętniczego obniżają ryzyko sercowo-naczyniowe. W badaniu *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) redukcja średniego ciśnienia skurczowego o 2 mm Hg w grupie leczonej chlortalidonem, w porównaniu z grupą otrzymującą lisinopril, wiązała się z istotnie rzadszym występowaniem udarów mózgu, incydentów sercowo-naczyniowych oraz niewydolności serca [27]. Warto również podkreślić, że w większości badań włączonych do omawianej metaanalizy chorzy byli już leczeni przeciwnadciśnieniowo, a stosowanie statyn wiązało się z dodatkowym efektem hipotensyjnym oraz że terapia lekami z tej grupy powodowała redukcję ciśnienia tętniczego także u osób z jego wyjściowo prawidłowymi wartościami. Należy przy tym pamiętać, że liniowa zależność między wartościami ciśnienia tętniczego a śmiertelnością sercowo-naczyniową utrzymuje się co najmniej do poziomu ciśnienia skurczowego 115 mm Hg i rozkurczowego 75 mm Hg, a więc znacznie poniżej wartości stanowiących kryterium rozpoznania nadciśnienia tętniczego (140/90 mm Hg) czy zespołu metabolicznego (130/85 mm Hg).

Dotychczas nie udało się jednoznacznie udowodnić, że leczenie statynami prowadzi do zwiększenia wrażliwości tkanek na insulinę. W małym randomizowanym badaniu, obejmującym 15 chorych z zespołem metabolicznym i cukrzycą typu 2 leczoną dietą, ceriwasstatyna wywoływała poprawę insulinowrażliwości oraz zwiększenie sekrecji

insuliny w porównaniu z placebo [28]. Istnieją pojedyncze doniesienia, że stosowanie statyn u pacjentów z chorobą wieńcową wiąże się ze wzrostem stężenia adiponektyny we krwi [29]. Wykazano również, że pod wpływem rosuwastatyny dochodzi do zwiększenia ekspresji receptorów aktywowanych proliferatorami peroksysomów typu γ (PPAR γ , *peroxisome proliferator-activated receptor γ*) w komórkach śród-błonka myszy [30]. Jednak w opublikowanych niedawno wynikach badania randomizowanego, obejmującego 50 osób z zespołem metabolicznym, nie dowiedziono wpływu 8-tygodniowej terapii simwastatyną w dawce 40 mg na dobę na poziom insulinowrażliwości ani na osoczowe stężenia adiponektyny w porównaniu z placebo [31].

Wśród innych postulowanych działań statyn na układ sercowo-naczyniowy trzeba wymienić działanie przeciwarytmiczne, a także hamowanie przerostu mięśnia sercowego oraz ochronny wpływ na czynność nerek — częstych powikłań narządowych u chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą.

WPLYW STATYN NA RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE U CHORYCH Z ZESPOŁEM METABOLICZNYM I/LUB CUKRZYCĄ

W dużych, prospektywnych, randomizowanych badaniach, takich jak *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* (CARDS) i *Heart Protection Study* (HPS), wykazano, że u chorych na cukrzycę leczenie statynami, w porównaniu z placebo, istotnie zmniejsza częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych, zarówno w prewencji wtórnej, jak i pierwotnej [2, 32].

Interesujących wniosków dostarczyła analiza *post hoc* dotycząca wyników badania *Treating to New Targets* (TNT), której celem była ocena wpływu intensywnego leczenia atorwastatyną na ryzyko sercowo-naczyniowe u osób z chorobą wieńcową i zespołem metabolicznym [33]. Do badania TNT włączono ponad 10 000 pacjentów z chorobą niedokrwinną serca i stężeniem cholesterolu frakcji LDL poniżej 130 mg/dl (po wstępnym okresie terapii atorwastatyną w dawce 10 mg/d.), których, metodą randomizacji, przydzielono do grupy kontynuującej przyjmowanie atorwastatyny w dawce 10 mg na dobę lub do grupy otrzymującej atorwastatynę w dawce 80 mg na dobę. Średni czas obserwacji wyniósł 5 lat. Omawianą analizą objęto 5584 chorych (56% populacji badania TNT), którzy spełniali kryteria zespołu metabolicznego w momencie włączenia do badania, przy czym — ze względu na brak danych dotyczących obwodu talii — za kryterium otyłości brzusznej przyjęto wartość wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) większą lub

równą 28 kg/m². Poza tym wyjątkiem stosowano definicję zespołu metabolicznego opracowaną w 2005 roku przez Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne i Narodowy Instytut Chorób Serca, Płuc i Krwi (AHA/NHLBI, *American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute*) [34]. Pierwotny punkt końcowy obejmował wystąpienie zgonu wieńcowego, zawału serca niezakończonego zgonem, zatrzymania krążenia poddanego skutecznej resuscytacji oraz udaru mózgu zakończonego i niezakończonego zgonem. Wyjściowe stężenie cholesterolu frakcji LDL w grupie pacjentów z zespołem metabolicznym wynosiło 98 mg/dl i było takie samo, jak w całej populacji objętej badaniem TNT. Wśród chorych z zespołem metabolicznym po 3 miesiącach obserwacji średnie stężenie cholesterolu frakcji LDL w grupie leczonej atorwastatiną w dawce 80 mg na dobę wynosiło 73 mg/dl, a w grupie otrzymującej atorwastatinę w dawce 10 mg na dobę — 99 mg/dl, podobnie jak w analogicznych grupach populacji ogólnej badania TNT. Po 5-letnim okresie obserwacji pierwotny punkt końcowy występował istotnie częściej u chorych z zespołem metabolicznym niż u pacjentów bez tego zespołu. Ryzyko wystąpienia pierwotnego punktu końcowego było istotnie niższe w grupie otrzymującej atorwastatinę w dawce 80 mg na dobę niż w grupie leczonej atorwastatiną w dawce 10 mg na dobę, przy czym względne obniżenie ryzyka (RRR, *relative risk reduction*) wynosiło 29% w podgrupie osób z zespołem metabolicznym, a 22% — w populacji ogólnej badania. Liczba pacjentów, których należałoby poddać leczeniu atorwastatiną w dawce 80 mg na dobę, w porównaniu z dawką 10 mg na dobę, aby uniknąć jednego niekorzystnego zdarzenia w ciągu 5 lat (NNT, *number needed to treat*), wynosiła 45 dla całej populacji badania TNT. Warto zaznaczyć, że w podgrupie bez zespołu metabolicznego NNT wynosiło 167, w podgrupie chorych na cukrzycę — 24, natomiast w podgrupie z zespołem metabolicznym i bez cukrzycy — 28. Podsumowując, chorzy z zespołem metabolicznym (nawet bez rozpoznanej cukrzycy) odnosili większe korzyści kliniczne z intensywnego leczenia atorwastatiną niż pacjenci bez tego zespołu, mimo uzyskania podobnych wartości stężenia cholesterolu frakcji LDL.

ZASTOSOWANIE STATYN W LECZENIU DYSLIPIDEMII U CHORYCH Z ZESPOŁEM METABOLICZNYM I CUKRZYCĄ WEDŁUG ZALECEŃ EUROPEJSKICH I POLSKICH TOWARZYSTW NAUKOWYCH

Warto zaznaczyć, że chociaż u chorych z zespołem metabolicznym i/lub cukrzycą typu 2 zaburzenia gospodarki

lipidowej powodują przede wszystkim zwiększenie stężenia triglicerydów i zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji HDL, to najważniejszym celem terapii hipolipemizującej u tych osób pozostaje obniżenie stężeń cholesterolu frakcji LDL.

Wprawdzie w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) podkreślono znaczenie wczesnej identyfikacji osób z zespołem metabolicznym, nie sformułowano jednak odrębnych zaleceń dotyczących leczenia hipolipemizującego w tej grupie chorych. Zatem, w celu ustalenia docelowych wartości stężeń cholesterolu oraz ewentualnych wskazań do rozpoczęcia leczenia statyną u pacjenta z zespołem metabolicznym, należy — podobnie jak u innych osób — ocenić całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe za pomocą karty ryzyka SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*). U osób z zespołem metabolicznym, ale bez cukrzycy i bez rozpoznanej choroby układu sercowo-naczyniowego, u których 10-letnie ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych według SCORE jest mniejsze niż 5%, docelowe stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL wynoszą odpowiednio poniżej 190 mg/dl i mniej niż 115 mg/dl, a postępowanie polega przede wszystkim na przestrzeganiu zaleceń dietetycznych, zmniejszeniu masy ciała oraz zwiększeniu aktywności fizycznej. U osób, u których 10-letnie ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego przekracza 5%, początkowo należy zalecić modyfikację stylu życia, a po 3 miesiącach takiego postępowania ponownie ocenić ryzyko sercowo-naczyniowe i oznaczyć lipidogram. Jeżeli ryzyko sercowo-naczyniowe utrzymuje się na poziomie powyżej 5%, nawet mimo obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego do 190 mg/dl, a cholesterolu frakcji LDL — do 115 mg/dl, trzeba dążyć do jeszcze większej redukcji stężeń cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL — odpowiednio do poniżej 175 mg/dl (lub nawet < 155 mg/dl, jeśli to możliwe) i do poniżej 100 mg/dl (lub nawet < 80 mg/dl, jeśli to możliwe). W większości przypadków wymaga to rozpoczęcia leczenia statyną. Pacjenci z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub z cukrzycą są obciążeni dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym. U tych chorych docelowe wartości stężenia cholesterolu całkowitego wynoszą mniej niż 175 mg/dl (lub nawet < 155 mg/dl, jeśli to możliwe), a cholesterolu frakcji LDL — poniżej 100 mg/dl (lub nawet < 80 mg/dl, jeśli to możliwe). Wszyscy pacjenci z chorobą wieńcową, niezależnie od wyjściowych stężeń cholesterolu, powinni być leczeni statyną [35].

Tabela 1. Docelowe wartości stężeń cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL u chorych z zespołem metabolicznym i różnymi współistniejącymi stanami klinicznymi — na podstawie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) oraz Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) [35, 36]

Charakterystyka kliniczna chorych z zespołem metabolicznym	Zespół metaboliczny u chorego bez cukrzycy			Zespół metaboliczny u chorego na cukrzycę	
	Bez CVD SCORE < 5%	Ze współistniejącą CVD SCORE ≥ 5%	Ze współistniejącą CVD	Bez CVD	Ze współistniejącą CVD
Docelowe stężenie cholesterolu całkowitego	< 190 mg/dl	< 175 mg/dl*	< 175 mg/dl*	< 175 mg/dl*	< 175 mg/dl*
Docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL	< 115 mg/dl	< 100 mg/dl**	< 100 mg/dl**	< 100 mg/dl**	< 70 mg/dl

*Zgodnie z wytycznymi ESC należy, jeżeli to możliwe, dążyć do osiągnięcia stężenia cholesterolu całkowitego < 155 mg/dl; **zgodnie z wytycznymi ESC należy, jeśli to możliwe, dążyć do osiągnięcia stężenia cholesterolu frakcji LDL < 80 mg/dl; SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*) — 10-letnie ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego oszacowane na podstawie karty ryzyka SCORE; CVD (*cardiovascular disease*) — choroba układu sercowo-naczyniowego; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o małej gęstości

Warto zaznaczyć, że karta ryzyka SCORE nie uwzględnia obecności takich składowych zespołu metabolicznego, jak zaburzenia metabolizmu glukozy, podwyższone stężenie triglicerydów czy obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL. Dlatego rzeczywiste ryzyko sercowo-naczyniowe u chorego z zespołem metabolicznym może być wyższe niż oszacowane na podstawie karty ryzyka SCORE.

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) celem terapii hipolipemizującej u chorych na cukrzycę jest osiągnięcie stężenia cholesterolu całkowitego poniżej 175 mg/dl, cholesterolu frakcji nie-HDL — poniżej 130 mg/dl, a cholesterolu frakcji LDL — mniej niż 100 mg/dl. U pacjentów poniżej 40. roku życia, bez współistniejących chorób układu krążenia, ale obciążonych zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym (np. ze względu na obecność innych czynników ryzyka lub długi czas trwania cukrzycy), leczenie statynami należy rozpocząć, jeżeli docelowych wartości cholesterolu frakcji LDL nie udało się osiągnąć, modyfikując styl życia. U chorych na cukrzycę powyżej 40. roku życia, bez współistniejących schorzeń układu sercowo-naczyniowego, u których stężenie cholesterolu całkowitego przekracza 135 mg/dl, zaleca się rozpoczęcie leczenia statyną w celu osiągnięcia 30–40-procentowego obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL, niezależnie od jego wyjściowej wartości. U wszystkich chorych na cukrzycę ze współistniejącym schorzeniem układu sercowo-naczyniowego należy wdrożyć leczenie statyną, niezależnie od wyjściowych stężeń cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL. U pacjentów z cukrzycą i chorobą wieńcową powinno się dążyć do osiągnięcia stężenia cholesterolu frakcji LDL po-

niżej 70 mg/dl, stosując duże dawki statyn [36]. Podsumowanie zaleceń ESC i PTD przedstawiono w tabeli 1.

PODSUMOWANIE

Korzyści ze stosowania statyn u chorych z zespołem metabolicznym mogą wynikać zarówno z ich wpływu na zaburzenia gospodarki lipidowej, jak i na inne komponenty zespołu metabolicznego, takie jak podwyższone wartości ciśnienia tętniczego czy stan prozapalny. Z uwagi na swoje właściwości antyoksydacyjne, przeciwzapalne i antymitotyczne oraz ochronny wpływ na śródbłonek statyny spowalniają progresję zmian miażdżycowych. Ponadto odgrywają istotną rolę w stabilizacji blaszek miażdżycowych, zmniejszając ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Możliwe, że przyczyniają się także do hamowania rozwoju powikłań naczyniowych, związanych z zespołem metabolicznym, takich jak przerost mięśnia sercowego czy upośledzenie funkcji nerek. Wyniki badań klinicznych sugerują, że chorzy z zespołem metabolicznym i/lub cukrzycą mogą odnosić szczególne korzyści z terapii statynami, prawdopodobnie w związku z ich działaniami plejotropowymi.

PIŚMIENNICTWO

1. Josan K., Majumdar S.R., McAlister F.A. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ* 2008; 178: 576–584.
2. Collins R., Armitage J., Parish S. i wsp. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005–2016.
3. Krauss R.M. Lipid and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1496–1504.
4. Mamcarz A. (red.). Zespół metaboliczny. Wyd. Medical Education, 2008 [w przygotowaniu].
5. Pischon T., Girman C.J., Sacks F.M. i wsp. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005; 112: 3375–3383.

6. Packard C.J. Evolution of the HMG CoA reductase inhibitors (statins) in cardiovascular medicine. *Br. J. Cardiol.* 2004; 11: 129–136.
7. Stein E.A., Lane M., Laskarzewski P. Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am. J. Cardiol.* 1998; 81: 66B–69B.
8. Forster L.F., Stewart G., Bedford D. i wsp. Influence of atorvastatin and simvastatin on apolipoprotein B metabolism in moderate combined hyperlipidaemic subjects with low VLDL and LDL fractional clearance rates. *Atherosclerosis* 2002; 164: 129–145.
9. Tokuno A., Hirano T., Hayashi T. i wsp. The effects of statin and fibrate on lowering small dense LDL-cholesterol in hyperlipidemic patients with type 2 diabetes. *J. Atheroscler. Thromb.* 2007; 14: 128–132.
10. Karalis D.G., Ishisaka D.Y., Luo D. i wsp. Effects of increasing doses of atorvastatin on the atherogenic lipid subclasses commonly associated with hypertriglyceridemia. *Am. J. Cardiol.* 2007; 100: 445–449.
11. Caslake M.J., McTaggart F., Chapman M.J. i wsp. Phenotype dependent and independent actions of rosuvastatin on atherogenic lipoprotein subfractions in hyperlipidaemia. *Atherosclerosis* 2003; 171: 245–253.
12. Streja L., Packard C.J., Shepherd J. i wsp. Factors affecting low-density and high-density lipoprotein cholesterol response to pravastatin in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 731–736.
13. Bonetti P.O., Lerman L.O., Napoli C., Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering — are they clinically relevant? *Eur. Heart J.* 2003; 24: 225–248.
14. Martin G., Duez H., Blanquart C. i wsp. Statin-induced inhibition of the Rho-signaling pathway activates PPARalpha and induces HDL apoA-I. *J. Clin. Invest.* 2001; 107: 1423–1432.
15. Kosmidou I., Moore J.P., Weber M., Searles C.D. Statin treatment and 3' polyadenylation of eNOS mRNA. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007; 27: 2642–2649.
16. Ito M., Adachi T., Pimentel D.R. i wsp. Statins inhibit beta-adrenergic receptor-stimulated apoptosis in adult rat ventricular myocytes via a Rac₁-dependent mechanism. *Circulation* 2004; 110: 412–418.
17. Szramka M., Harriss L., Ninnio D. i wsp. The effect of rapid lipid-lowering with atorvastatin on autonomic parameters in patients with coronary artery disease. *Int. J. Cardiol.* 2007; 117: 287–291.
18. Patterson D., Dick J.B., Struthers A.D. Intensive statin treatment improves baroreflex sensitivity: another cardioprotective mechanism for statins? *Heart* 2002; 88: 415–416.
19. Endres M., Laufs U. Effects of statins on endothelium and signaling mechanisms. *Stroke* 2004; 35: 2708–2711.
20. Tsunekawa T., Hayashi T., Kano H. i wsp. Cerivastatin, a hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, improves endothelial function in elderly diabetic patients within 3 days. *Circulation* 2001; 104: 376–379.
21. Devaraj S., Chan E., Jialal I. Direct demonstration of an antiinflammatory effect of simvastatin in subjects with the metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 4489–4496.
22. Ridker P.M., Cannon C.P., Morrow D. i wsp. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators: C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 20–28.
23. Hackam D., Mamdani M., Redelmeier D. Statins and sepsis in patients with cardiovascular disease: a population-based cohort analysis. *Lancet* 2006; 367: 413–418.
24. Rowe V.L., Stevens S.L., Reddick T.T. i wsp. Vascular smooth muscle cell apoptosis in aneurysmal, occlusive and normal human aortas. *J. Vasc. Surg.* 2000; 3: 567–575.
25. Dahlof B., Poulter N., Sever P.S. Do statins lower blood pressure? Evidence from the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Circulation* 2004; 110: 402.
26. Strazzullo P., Kerry S.M., Barbato A. i wsp. Do statins reduce blood pressure? A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 2007; 49: 792–798.
27. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
28. Paniagua J.A., López-Miranda J., Escobedo A. i wsp. Cerivastatin improves insulin sensitivity and insulin secretion in early-stage obese type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 2596–2603.
29. Sakamoto K., Sakamoto T., Ogawa H. i wsp. The effect of 6 months of treatment with pravastatin on serum adiponectin concentrations in Japanese patients with coronary artery disease and hypercholesterolemia: a pilot study. *Clin. Ther.* 2006; 28: 1012–1021.
30. Desjardins F., Sekkali B., Verreth W. i wsp. Rosuvastatin increases vascular endothelial PPARgamma expression and corrects blood pressure variability in obese dyslipidaemic mice. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 128–137.
31. Devaraj S., Siegel D., Jialal I. Simvastatin (40 mg/day), adiponectin levels, and insulin sensitivity in subjects with the metabolic syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2007; 100: 1397–1379.
32. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. i wsp. 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: 685–696.
33. Deedwania P., Barter P., Carmena R. i wsp. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet* 2006; 368: 919–928.
34. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. i wsp. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735–2752.
35. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. i wsp. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 2375–2414.
36. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2007. *Diabetol. Prakt.* 2007; 8: A1–A49.