

# Zaščitni pleiotropni učinki statinov

## Beneficial Pleiotropic Effects of Statins

Mojca Lunder,<sup>1,2</sup> Lovro Žiberna,<sup>1</sup> Gorazd Drevenšek,<sup>1</sup> Mišo Šabovič<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup> Klinični oddelek za žilne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana, 1000 Ljubljana

### Korespondenca/ Correspondence:

Mojca Lunder, dr. med., Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana; mojca.lunder@m.f.uni-lj.si, tel: 01/ 543 73 41

### Ključne besede:

statini, zaščitni pleiotropni učinki, mehanizem delovanja, srčno-žilni sistem, ostali organski sistemi

### Key words:

statins, beneficial pleiotropic effects, mechanism of action, cardiovascular system, other organ systems

### Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2011; 80: 39–49

Prispelo: 23. sept. 2009,  
Sprejeto: 3. sept. 2010

### Izvleček

**Izhodišča:** Statini so najbolj učinkovita zdravila za zniževanje serumskih vrednosti holesterola. Osnovni mehanizem delovanja je zaviranje 3-hidroksi-3-metilglutaril-koencim A reduktaze, glavnega encima v sintezni poti holesterola. Poleg osnovnih učinkov imajo tudi dodatne, pleiotropne učinke, ki so predvsem posledica zaviranja nastanka nesteroidnih izoprenoidnih intermediatov, ki nastajajo v sintezni poti holesterola in so vključeni v aktivacijo znotrajceličnih signalnih molekul. Tako izboljšajo delovanje endotela, delujejo protivnetno, antioksidativno, imunomodulatorno, stabilizirajo aterosklerotične plake in vplivajo na hemostazo ter trombozo. Opisani mehanizmi se kažejo v zaščitnem delovanju na srčno-žilni sistem, osrednje živčevje, ledvice in številne druge organe.

**Zaključki:** Pričujoči prispevek povzema osnovne farmakološke mehanizme delovanja statinov, ki vodijo do zaščitnega pleiotropnega delovanja. Mehanizmi njihovega delovanja so podprti z izsledki kliničnih raziskav zadnjega desetletja.

### Uvod

Statini so kemijsko in farmakološko heterogena skupina spojin, ki kompetitivno zavirajo glavni encim v sintezni poti holesterola 3-hidroksi-3-metilglutaril-koencim A (HMG-CoA) reduktazo. Ta je odgovoren za pretvorbo HMG-CoA v mevalonat.<sup>1,2</sup>

Prvo spojino iz te skupine učinkovin je leta 1976 odkril Endo s sodelavci, ko je ugotovil, da je produkt glive *Penicillium citricum* sposoben zavreti aktivnost encima HMG-CoA reduktaze.<sup>3</sup> Šele kasneje so te

### Abstract

**Background:** Statins are recognised as the most effective lipid-lowering drugs. The main mechanism of action is the inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase, which is a key enzyme in the cholesterol synthesis pathway. Statins also have additional effects, known as pleiotropic effects, which are mostly due to the inhibition of the formation of non-steroidal isoprenoids. The latter have important functions in the activation of many intracellular signalling pathways. Consequently, statins improve endothelial function, have anti-inflammatory and immunomodulatory activity, act as antioxidants, stabilize atherosclerotic plaques and influence haemostasis and thrombosis. The described mechanisms are particularly relevant in the protective activity of statins on the cardiovascular system, central nervous system, kidneys and many other organs.

**Conclusions:** In the current article we review the pharmacological mechanisms of action, which contribute to the beneficial pleiotropic effects of statins. Described mechanisms are supported by the evidence obtained from clinical trials in the last decade.

učinkovine poimenovali statini.<sup>4</sup> Slednji so danes najučinkovitejša zdravila za zniževanje serumskih vrednosti holesterola. Na slovenskem tržišču so trenutno dostopni atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, fluvastatin, lovastatin in pravastatin.<sup>1,5</sup>

Statini imajo poleg osnovnih učinkov tudi dodatne, tako imenovane pleiotropne učinke. V širšem smislu so to vsi učinki, ki niso odvisni od neposrednega učinka na holesterol, v ožjem smislu pa gre za učinke, ki so najverjetneje posledica manjše tvorbe izoprenoidov. Statini namreč izboljšajo

delovanje endotela, delujejo protivnetno, antioksidativno, imunomodulatorno, stabilizirajo aterosklerotične plake in vplivajo na hemostazo ter trombozo.<sup>2,5-7</sup> Potencialno zaščitno delujejo na srčno-žilni sistem, ledvice in osrednje živčevje, vendar so si rezultati kliničnih raziskav pogosto nasprotujoči.<sup>2,4-6,8-19</sup>

## Osnovno delovanje statinov

Hiperholesterolemija je glavni dejavnik tveganja za nastanek ateroskleroze in njenih zapletov, kot so miokardni infarkt, možganska kap in periferna bolezen žilja.<sup>20</sup> Statini z zaviranjem encima HMG-CoA reduktaze zmanjšajo endogeno sintezo holesterola. S HMG-CoA tekmujejo za vezavo na aktivno mesto encima in po reverzibilni vezavi spremenijo konformacijsko strukturo encima. Zato so zelo učinkoviti in specifični zaviralci.<sup>1,5,21</sup> Dokaz za to so meritve zaviranja sinteze holesterola na izoliranih jetrnih celicah, kjer so ugotovili, da je afiniteta statinov do HMG-CoA reduktaze do 1000-krat večja kot je afiniteta naravnega substrata (HMG-CoA).<sup>4</sup>

Jetrne celice kompenzirajo zaradi delovanja statinov zmanjšano endogeno sintezo holesterola s povečanim izražanjem receptorjev za lipoproteine nizke gostote (LDL) in tako vzdržujejo ravnotežno znotrajcelično koncentracijo holesterola. Posledično se poveča privzem plazemskih LDL, ki so glavni prenašalci zunajceličnega holesterola, kar vodi v znižanje plazemskih vrednosti holesterola.<sup>5,21</sup> Statini prav tako povzročijo povišanje plazemskih vrednosti lipoproteinov visoke gostote (HDL).<sup>4</sup>

## Mehanizem pleiotropnega delovanja statinov

Beseda pleiotropno izvira iz grščine (gr. *pleion* pomeni več, *trepein* pa pomeni smer oz. obrat). Pleiotropni učinki zdravila so lahko povezani z glavnim delovanjem oziroma učinki zdravila ali pa so od tega delovanja povsem neodvisni. Ponavadi jih odkrijejo v predkliničnih in kliničnih fazah razvoja zdravil, najpogosteje pa šele takrat, ko je zdravilo že nekaj časa na tržišču in v

klinični uporabi. Podobno velja tudi za statine. Ti učinki so lahko neželeni (t. i. stranski učinki), lahko so nevtralni ali pa zaščitni.<sup>4</sup>

Statini z blokado encima HMG-CoA reduktaze ne zavirajo le sinteze holesterola, ampak tudi ostalih nesteroidnih izoprenoidnih intermediatov, ki nastanejo v sintezni poti holesterola, kot so farnezilpirofosfat (FPP) in geranilgeranilpirofosfat (GGPP) (Slika 1). To je hkrati tudi najverjetnejši mehanizem pleiotropnega delovanja statinov.<sup>1,4,22</sup> Izoprenoidi so namreč osnovni gradniki lipidnih delov membran, ki omogočajo aktivacijo znotrajceličnih signalnih molekul, kot so GTP-vezavni proteini (Rho, Ras, Rac, Rap in Ral). Ti proteini G so pomembni substrati za potranslacijske spremembe, ki potekajo v procesu prenilacije. Pri tem se preko cisteinskih ostankov proteinov vzpostavi kovalentna povezava med farnezilom ali geranilgeranilom. Prenilirani proteini imajo pomembno vlogo pri sestavi prenašalnih molekul RNA, sintezi glikoproteinov, delovanju celične membrane, dinamiki citoskeleta, endocitotskem/ekscitotskem prenosu, prenašanju elektronov ter celičnem signaliziranju, proliferaciji in diferenciaciji.<sup>2,22</sup>

## Zaščitni pleiotropni učinki statinov

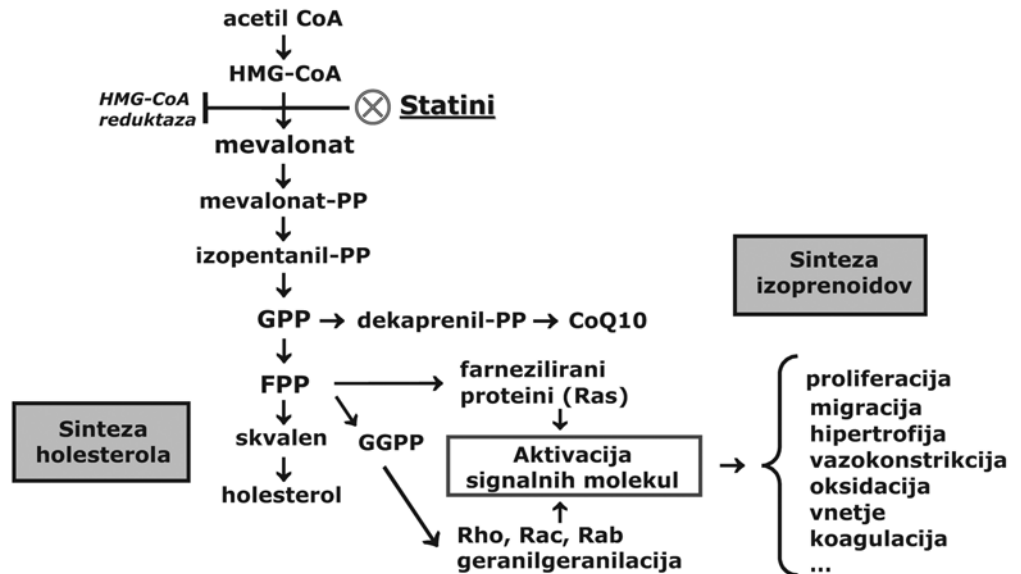
Statini imajo številne zaščitne pleiotropne učinke, ki so natančno predstavljeni v poglavju Antiaterogeno delovanje statinov. Opisani mehanizmi delovanja so podlaga antiaterogenim učinkom, hkrati pa potekajo tudi v drugih telesnih organih, kjer statini prav tako delujejo zaščitno. Na koncu poglavja so tako le na kratko opisani učinki na srčno mišico, ledvice, osrednje živčevje in druge organe.

### Antiaterogeni učinki statinov

#### Izboljšanje delovanja endotela

Endotelna disfunkcija je ena najzgodnejših faz ateroskleroze.<sup>23-25</sup> Značilnost endotelne disfunkcije je motena sinteza, sproščanje in aktivnost dušikovega oksida (NO), ki igra glavno vlogo pri sproščanju žilnega tonusa, uravnavanju medsebojnih endotelno-mo-

**Slika 1:** Mevalonatna pot. Statini zavirajo encim HMG-CoA reduktazo in tako preprečujejo nastanek mevalonata in njegovih presnovkov. Seznam kratic: CoQ10: koencim Q10; FPP: farnezil pirofosfat; GGPP: geranilgeranil pirofosfat; GPP: geranil pirofosfat; HMG-CoA: 3-hidroksi-3-metilglutaril-koencim A; in PP: pirofosfat (povzeto po 4, 6).



nocitih vplivov, združevanju trombocitov in razraščanju gladkomišičnih celic.<sup>26,27</sup> Statini izboljšajo delovanje endotela preko znižanja ravni holesterola v serumu ali z mehanizmi, ki niso odvisni od holesterola.<sup>2,5,6</sup> Delujejo na sintezo in sproščanje vazoaktivnih prenašalcev. Zavirajo izražanje in nastajanje endotelina-1, ki je močan vazokonstriktor, s spodbujanjem in pozitivnim uravnavanjem endotelne NO-sintaze (eNOS) pa povečajo biološko uporabnost NO, kar za endotel predstavlja zaščitno delovanje.<sup>26</sup> Statini spodbujajo delovanje eNOS preko treh mehanizmov: (1) povečajo izražanje in aktivnost eNOS; (2) znižajo količino integralnega membranskega proteina kaveolina-1, neposredno zavira nastajanje NO in (3) aktivirajo kinazno pot preko proteinske kinaze Akt in tako povečajo aktivnost eNOS.<sup>6,7,27,28</sup> Poleg tega statini podaljšujejo življenjsko dobo endotelnih celic.<sup>27</sup>

Klinično se izboljšanje delovanja endotela zaradi uporabe statinov kaže z izboljšanim vazodilatatornim odzivom. V raziskavi CEZAR, kjer so preiskovanci s stabilno koronarno boleznijo srca prejeli atorvastatin 80 mg dnevno, je po 8 tednih zdravljenja prišlo do značilnega izboljšanja endotelno posredovanega vazodilatatornega odgovora.<sup>29</sup> Podobne učinke statinov opisujejo tudi v številnih drugih raziskavah.<sup>5,28,30,31</sup>

#### Protivnetno in antiadhezijsko delovanje

Povišane vrednosti označevalcev vnetja, kot so C-reaktivni protein (CRP), interleukini, interferoni ipd. ter povišana koncentracija adhezijskih molekul, kot so npr. medcelične adhezijske molekule (ICAM-1), žilne celične adhezijske molekule, P- in E-selektini so povezane z večjim tveganjem za pojav srčno-žilnih bolezni.<sup>4,32,33</sup> Vnetni procesi potekajo tako pri razvoju endotelne disfunkcije, kot tudi pri napredovanih stopenjah procesa ateroskleroze.<sup>26,32</sup>

V raziskavi PROVE IT-TIMI<sup>22</sup> so po 30-dnevnem zdravljenju z atorvastatinom 80 mg dnevno ali pravastatinom 40 mg dnevno dosegli znižanje visoko občutljivega CRP (hsCRP) pod 2 mg/L. Atorvastatin se je izkazal za učinkovitejšega od pravastatina.<sup>34</sup> Podobno so znižanje CRP za 16,9 % zabeležili tudi v raziskavi PRINCE, kjer so preiskovanci 24 tednov prejeli pravastatin 40 mg dnevno.<sup>35</sup> Simvastatin je zmanjšal s P- in E-selektini posredovane interakcije med humanimi endotelnimi celicami in nevtrofilci *in vitro*.<sup>36</sup> V raziskavah *in vitro* so tudi pokazali, da statini zavirajo nastanek monocitnega kemoatraktantnega proteina-1 v levkocitih in tako lahko preprečujejo kopičenje monocitov v žilni steni.<sup>37</sup>

#### Antioksidativno delovanje

Dolgotrajno zdravljenje s statini značilno zmanjša nastajanje superoksidnega aniona (O<sub>2</sub><sup>-</sup>),<sup>38</sup> endogenih peroksidov,<sup>39</sup> peroksi-

nitričnih radikalov<sup>40</sup> in ostalih reaktivnih spojin znotraj žil. Sprva so bili mnenja, da je antioksidativno delovanje statinov posledica vpliva na signalne poti povezane z NO in izoprenoidi. Kasneje so to hipotezo ovrgli.<sup>41</sup> Ugotovili so namreč, da je antioksidativno delovanje statinov v pogojih *in vivo* posledica povečanega izražanja hem oksigenaze-1 in nastajanja ogljikovega monoksida in bilirubina, ki delujeta antioksidativno.<sup>42</sup> Statini tudi zmanjšajo izražanje in neposredno zavirajo delovanje NADPH-oksidge, pomembnega encima pri tvorbi endogenih reaktivnih kisikovih spojin.<sup>43</sup> Poleg delovanja na hem oksigenazo-1 in NADPH-oksidge pa je za antioksidativno delovanje statinov pomembno tudi povečanje encimske aktivnosti paraoksonaze-1. Slednja je plazemska esteraza, ki je povezana z delci HDL in preprečuje nastanek oksidiranih delcev LDL. To je še posebej pomembno pri posameznikih, ki imajo nizke serumske vrednosti HDL.<sup>44</sup>

#### Delovanje na stabilnost aterosklerotičnih plakov

Do akutnega srčno-žilnega dogodka običajno pride zaradi pretrganja nestabilnega aterosklerotičnega plaka. Zanj je značilno veliko, z lipidi napolnjeno jedro in intenzivno vnetno dogajanje v tankem fibrozem pokrovu, ki ga makrofagi razgrajujejo s proteolitičnimi encimi.<sup>45</sup> Statini v okviru pleiotropnih učinkov povečajo stabilnost aterosklerotičnih plakov, saj povečajo vsebnost kolagena v plaku, zavirajo vnetne procese ter aktivnost metaloproteinaz (MMP), ki razgrajujejo fibrozni pokrov plaka.<sup>22,45-48</sup> Simvastatin in atorvastatin sta v raziskavi *in vitro* na humanih endotelnih celicah zmanjšala izražanje in aktivnost ciklooksigenaze-2 (COX-2) in MMP-9.<sup>49</sup> Zmanjšanje lipidne sredice oz. volumna/velikosti aterosklerotičnih plakov, ki so ga po zdravljenju s statini pokazali v številnih kliničnih raziskavah, je povezano z agresivnim zniževanjem serumskega holesterola, kar je osnovni učinek statinov.<sup>50-52</sup>

#### Imunomodulatorno delovanje

Statini vplivajo na diferenciacijo, proliferacijo in sekretorno dejavnost številnih imunskih celic, predvsem monocitov, makrofagov in celic T ter s tem modulirajo

imunski odziv.<sup>21,53</sup> Lipofilni in hidrofilni statini zavirajo z interferoni posredovano izražanje molekul glavnega histokompatibilnega kompleksa-II (MHC-II) na makrofagih, endotelnih celicah in gladkomišičnih celicah. Najverjetnejši mehanizem je preko zmanjšane izražanja genov za MHC-II.<sup>21,54,55</sup> Statini tudi pospešujejo pretvorbo celic pomagalk Th 1 v Th 2. Slednje delujejo ateroprotektivno, saj preko negativne povratne zanke zavirajo razraščanje proaterogenih celic pomagalk Th 1, ki izločajo številne provnetne citokine.<sup>21,54</sup>

#### Delovanje na srčno mišico

V številnih predkliničnih<sup>18,56-59</sup> in kliničnih<sup>10,16,60</sup> raziskavah so pokazali, da statini delujejo zaščitno na srčno mišico.<sup>18</sup> Zaščitno delovanje statinov pred ishemično-reperfuzijskimi poškodbami srčne mišice so opisali v predkliničnih raziskavah, izvedenih na izoliranih srcih poskusnih živali. Statini (atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, lovastatin) so zmanjšali obseg ishemične okvare in izboljšali mehansko delovanje srca oz. kontraktibilnost prekatov.<sup>58,61-64</sup> Protiishemično delovanje statinov pripisujejo različnim mehanizmom, in sicer zaviranju oksidativnega stresa,<sup>65</sup> zaviranju matriksnih metaloproteinaz<sup>57</sup> ter povečanju izražanja in aktivnosti eNOS.<sup>66</sup> Za simvastatin so pokazali, da poleg povečanja izražanja eNOS tudi zavira izražanje inducibilne NO-sintaze (iNOS) po ishemiji. Aktivnost iNOS je namreč povečana ob oksidativnem stresu, kar vodi v večji obseg ishemično-reperfuzijske poškodbe srčne mišičnine.<sup>66</sup> Poleg tega statini tudi zmanjšajo prehod nevtrofilcev v ishemično področje preko zaviranja celičnih interakcij med levkociti in endotelnimi celicami.<sup>61</sup> Na živalskih modelih srčnega popuščanja ishemične etiologije je fluvastatin zmanjšal razširitev levega prekata, hipertrofijo miocitov, fibrozo intersticija in umrljivost živali.<sup>67</sup> Statini so pri miših zavirali hipertrofijo srca, izboljšali iztisni delež levega prekata in zmanjšali obžilno fibrozo.<sup>68</sup>

Zaščitno delovanje statinov na srce kažejo tudi izsledki številnih kliničnih raziskav. V prospektivni randomizirani raziskavi ARMYDA so pokazali, da uvedba atorva-



statina v odmerku 40 mg/dan 7 dni pred elektivno perkutano koronarno intervencijo (PCI) zniža pojavnost ishemične poškodbe miokarda z 18 % na 5 %.<sup>69</sup> Podobno delujejo tudi drugi statini (pravastatin, simvastatin in fluvastatin).<sup>11,70</sup> Pri bolnikih, ki so na kroničnem zdravljenju s statini, prav tako dajanje statinov v visokih odmerkih pred elektivno PCI zmanjša pojavnost ishemične poškodbe.<sup>71</sup> Statini delujejo zaščitno na srce tudi pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom, če jih prejmejo pred urgentno PCI.<sup>12,72</sup> Poleg protiishemičnega delovanja statini delujejo tudi na pojavnost prekatnih prezgodnjih utripov. Pri preiskovancih, ki so se zdravili s statini, so med obremenitvenim testiranjem in po njem zabeležili manj prekatnih prezgodnjih utripov.<sup>74</sup> Uporaba statinov po presaditvi srca je zmanjšala pojavnost zavrnitvenega odziva, vaskulopatije koronarnih žil in povečala preživetje.<sup>75</sup> V nedavni raziskavi JUPITER je rosuvastatin v odmerku 10 mg dnevno znižal pojavnost miokardnega infarkta, možganske kapi ali smrti zaradi srčno-žilnih vzrokov pri zdravih preiskovancih, ki so imeli povišane vrednosti hsCRP.<sup>73</sup> Številne raziskave so preučevale vpliv statinov na srčno popuščanje. Izsledki so si nasprotujoči, saj so v nekaterih raziskavah potrdili ugoden vpliv statinov na srčno popuščanje,<sup>19,76-79</sup> v drugih pa so to ovrgli.<sup>80-83</sup> Statini zmanjšajo umrljivost in število hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja.<sup>76</sup> V raziskavi PRAISE, v katero so bili vključeni bolniki s srčnim popuščanjem (iztisni delež < 30 %; razred NYHA IIIb ali IV), je bila v skupini, ki je prejela statin, umrljivost manjša za 15 mesecev.<sup>77</sup> Pri bolnikih z idiopatsko dilatativno kardiomiopatijo je po 14-tedenskem zdravljenju s simvastatinom prišlo do izboljšanja iztisnega deleža levega prekata.<sup>78</sup> Robinson in sodelavci so zaključili, da statini ne vplivajo na klinični izid pri srčnem popuščanju.<sup>80</sup> V skupini bolnikov s srčnim popuščanjem, ki so 6 mesecev prejeli 40 mg rosuvastatina dnevno, niso zabeležili izboljšanja delovanja levega prekata in kliničnega izida.<sup>81</sup> Za opredelitev vpliva statinov na srčno popuščanje so nedvomno potrebne nadaljnje klinične raziskave.

## Delovanje na ledvice

Vnetni procesi in žilne spremembe, značilne za aterosklerozo, so vključeni tudi pri patogenezi bolezni ledvic. Statini preko zaviranja omenjenih procesov delujejo zaščitno na ledvice. Znižajo namreč raven označevalcev vnetja in adhezijskih molekul v mezangijskih celicah.<sup>13,22</sup> V raziskavah *in vitro* so pokazali, da statini zmanjšajo prekomerno razraščanje epitelnih celic v ledvičnih tubulih. Poleg tega tudi povečajo izražanje eNOS in posledično nastajanje NO.<sup>13</sup> Statini zavirajo tudi citotoksično delovanje delcev LDL na mezangijske celice. Dializni bolniki imajo namreč povišane vrednosti LDL in trigliceridov in znižane vrednosti HDL, poleg tega pa imajo delci HDL dializnih bolnikov tudi manjšo antioksidativno sposobnost.<sup>84</sup>

Bolniki s kronično ledvično boleznijo imajo povečano tveganje za pojav srčno-žilnih dogodkov, saj imajo poleg klasičnih dejavnikov tveganja še dodatne dejavnike tveganja, med katere prištevamo npr. proteinurijo, porušeno ravnotežje elektrolitov, vnetje in povečan oksidativni stres.<sup>13</sup> Uporaba statinov pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo zmanjša tveganje za razvoj srčno-žilnih bolezni.<sup>85,86</sup> Statini zmanjšajo hitrost upada glomerulne filtracije za približno 1,2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>/leto.<sup>87</sup> V skupini sladkornih bolnikov, ki je prejela simvastatin v odmerku 40 mg dnevno, je prišlo do manjšega porasta kreatinina v primerjavi s kontrolno skupino.<sup>88</sup> Atorvastatin v odmerku 10–40 mg dnevno je zmanjšal proteinurijo in izboljšal hitrost glomerulne filtracije pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo ter upočasnil napredovanje do končne faze ledvične bolezni.<sup>9</sup> Nasprotno pa rosuvastatin ni zmanjšal proteinurije, temveč je po dosedaj še neznanem mehanizmu celo povečal delež bolnikov s proteinurijo.<sup>13</sup> Podobno kot pri boleznih srca so tudi za dokončno opredelitev pleiotropnih učinkov na ledvice potrebne še nadaljnje raziskave.

## Delovanje na osrednje živčevje

Statini pri ishemični možganski kapi delujejo zaščitno preko delovanja na endotel in posledične večje tvorbe NO v možganskih žilah. Vnos statinov namreč izboljša

krvni pretok, zmanjša velikost ishemičnega področja in izboljša delovanje možganov.<sup>89</sup> Slovenska raziskovalna skupina je ugotovila, da z zdravljenjem z atorvastatinom 40 mg dnevno pomembno izboljšamo cerebralno endotelno disfunkcijo pri bolnikih z lakunarnimi infarkti, kar nakazuje novo možnost za zdravljenje lakunarnih infarktov.<sup>90,91</sup> Pri preiskovancih z arterijsko hipertenzijo se je po treh mesecih zdravljenja z atorvastatinom endotelna disfunkcija v možganskih arterijah izboljšala bolj kot v sistemskih arterijah.<sup>92</sup> Vpliv statinov na pojavnost možganske kapi še ni razjasnjen, saj so si podatki raziskav nasprotujoči. V prospektivni raziskavi, kjer so posamezniki 5 let prejeli simvastatin v odmerku 40 mg dnevno, je prišlo do 25-odstotnega znižanja pojavnosti možganske kapi. Učinek je bil neodvisen od koncentracije holesterola.<sup>93</sup> Podobno so v raziskavi SPARCL opisali 21 % znižanje pojavnosti ishemične možganske kapi po petih letih zdravljenja z atorvastatinom 80 mg dnevno, vendar naj bi bil opisan učinek posledica agresivnega zniževanja holesterola.<sup>94</sup> V raziskavi ASCOT-LLA so pokazali znižanje pojavnosti ishemične možganske kapi in tranzitornih ishemičnih atak (TIA) pri posameznikih, ki so prejeli atorvastatin 10 mg dnevno.<sup>95</sup> Nasprotno pa v nekaterih drugih raziskavah niso potrdili ugodnega učinka statinov na znižanje pojavnosti ishemične možganske kapi.<sup>96,97</sup> V živalskih raziskavah so pokazali, da statini tudi neposredno preprečujejo poškodbo in celično smrt nevronov.<sup>98,99</sup> Rosuvastatin deluje zaščitno tudi na neishemične predele možganov (kombinacija antioksidativnega in protivnetnega delovanja).<sup>27</sup>

Vpliv statinov na pojavnost nevrodegenerativnih bolezni, kot so Alzheimerjeva bolezen, Parkinsonova bolezen in multipla skleroza, še ni natančno pojasnjen, saj so si rezultati raziskav nasprotujoči. Večina retrospektivnih populacijskih raziskav je potrdila, da je pri bolnikih, ki prejema statine, manjša pojavnost Alzheimerjeve bolezni,<sup>15,100,101</sup> vendar ne vse,<sup>102,103</sup> saj prospektivne raziskave te povezave niso potrdile.<sup>17,104</sup> Zaščitno delovanje statinov pri Alzheimerjevi bolezni se kaže kot znižanje koncentracije amiloidnega beta-pep-

tida v cerebrospinalni tekočini in možganih.<sup>2,5,105</sup> Nekatero raziskavo so potrdile, da statini zmanjšajo pojavnost Parkinsonove bolezni,<sup>106,107</sup> druge raziskave pa so to ovrgle.<sup>8,108,109</sup> Koncentracija cerebrosterola, ki je povišana v plazmi bolnikov z multiplo sklerozo, se pod vplivom statinov zniža.<sup>5</sup> Na živalskih modelih multiple skleroze so pokazali ugoden učinek atorvastatina in lovastatina.<sup>110-112</sup> V dveh manjših kliničnih raziskavah so pokazali zmanjšanje možganskih sprememb po šestih mesecih zdravljenja s simvastatinom 80 mg dnevno ali lovastatinom 20–40 mg dnevno, a le z minimalnih kliničnim izboljšanjem (zmanjšanje števila relapsov).<sup>113,114</sup> Številni avtorji ne priporočajo uporabe statinov pri multipli sklerozi.<sup>14,115,116</sup>

#### Delovanje pri drugih bolezenskih stanjih

Potencialni zaščitni pleiotropni učinki statinov so opisani pri številnih bolezenskih stanjih, kot so npr. osteoporoza, sepsa, sladkorna bolezen, rakave bolezni idr. Številne klinične raziskave kažejo ugoden učinek statinov na povečanje mineralne gostote kosti ali celo na zmanjšano pogostost zlomov ob prejemanju statinov.<sup>117-120</sup> V nekaterih prospektivnih kliničnih raziskavah pa teh ugodnih učinkov statinov niso potrdili.<sup>119,121,122</sup> V kliničnih in predkliničnih raziskavah so tudi pokazali, da predhodno zdravljenje s statini zmanjša umrljivost zaradi sepse in srčno-žilnih zapletov v perioperativnem obdobju.<sup>123</sup> Pravastatin je za 30 % znižal pojavnost sladkorne bolezni tipa 2 v primerjavi s placebom, najverjetneje preko protivnetnega delovanja.<sup>124</sup> Poleg tega statini, podobno kot inzulin, aktivirajo znotrajcelične signalne poti, ki sodelujejo pri privzemu glukoze v celice in tako znižujejo povišane serumske vrednosti glukoze.<sup>22</sup> Diabetična retinopatija je najpogostejši mikrovaskularni zaplet sladkorne bolezni in predstavlja tudi glavni vzrok poslabšanja vida. Vnos nizkih odmerkov simvastatina je povečal preživetje endotelnih celic mrežnice in izboljšal popravljalne odzive mrežnice.<sup>125</sup> Preučujejo tudi morebitno delovanje statinov na rakave bolezni, rezultati pa so si nasprotujoči. Pokazali so, da statini zmanjšajo pojavnost raka prostate.<sup>126</sup> Druge raziskave pa so pokazale,

da statini povečajo tveganje za številne rakave bolezni, kot so npr. rak debelega črevesja<sup>126</sup> in dojk.<sup>127</sup> Za razjasnitev učinka statinov na pojavnost, razvoj in napredovanje razvoj različnih rakavih bolezni so potrebne še nadaljnje klinične raziskave.<sup>25,128-130</sup>

## Zaključki

Statini so najbolj učinkovita zdravila za zniževanje serumskih vrednosti holesterola. Število bolnikov, ki prejema statine, nenehno narašča, zato je poznavanje in preučevanje pleiotropnih učinkov zelo pomembno. Številne predklinične in klinične raziskave so namreč pokazale, da imajo statini poleg osnovnih učinkov pri ureditvi lipidnega profila tudi dodatne, pleiotropne učinke. Statini se trenutno predpisujejo posameznikom z visokim tveganjem za razvoj srčno-žilnih bolezni (primarna preventiva) in posameznikom po srčno-žilnem dogodku (sekundarna preventiva). Številne raziskave kažejo, da bi lahko bili pleiotropni učinki statinov koristni tudi pri zdravljenju nekaterih drugih bolezni, vendar trenutno za takšne zaključke še nimamo trdnih dokazov. Pozitivne pleiotropne učinke statinov je namreč potrebno še nedvomno potrditi v ustrezno zastavljenih in izvedenih kliničnih raziskavah. V prihodnosti torej pričakujemo nadaljnje klinične raziskave, ki bodo odgovorile na vprašanja, ki jih je odprlo preučevanje pleiotropnih učinkov statinov.

## Razlaga v tekstu uporabljenih kratic:

CoQ10: koencim Q10; CRP: C-reaktivni protein; eNOS: endotelna NO-sintaza; HDL: lipoproteini visoke gostote; HMG-CoA: 3-hidroksi-3-metilglutaril-koencim A; hsCRP: visoko občutljivi CRP; ICAM-1: medcelične adhezijske molekule; iNOS: inducibilna NO sintaza; LDL: lipoproteini nizke gostote; MHC-II: glavni histokompatibilni kompleks-II; NO: dušikov oksid; PCI: perkutana koronarna intervencija; PAI-1: plazminogeni aktivator-1.

## Literatura

1. Stancu C, Sima A. Statins: mechanism of action and effects. *J Cell Mol Med* 2001; 5: 378–87.
2. Jasinska M, Owczarek J, Orszulak-Michalak D. Statins: a new insight into their mechanisms of action and consequent pleiotropic effects. *Pharmacol Rep* 2007; 59: 483–99.
3. Endo A, Kuroda M, Tanzawa K. Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by ML-236A and ML-236B fungal metabolites, having hypocholesterolemic activity. *FEBS Lett* 1976; 72: 323–6.
4. Pella D, Rybar R, Mechirova V. Pleiotropic effects of statins. *Acta Cardiol Sin* 2005; 21: 190–98.
5. Davignon J, Leiter LA. Ongoing clinical trials of the pleiotropic effects of statins. *Vasc Health Risk Manag* 2005; 1: 29–40.
6. Wang CY, Liu PY, Liao JK. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results. *Trends Mol Med* 2008; 14: 37–44.
7. Laufs U, Liao JK. Isoprenoid metabolism and the pleiotropic effects of statins. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5: 372–8.
8. Becker C, Meier CR. Statins and the risk of Parkinson disease: an update on the controversy. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8: 261–71.
9. Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese VM. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 565–70.
10. Biccari BM, Sear JW, Foex P. Statin therapy: a potentially useful peri-operative intervention in patients with cardiovascular disease. *Anaesthesia* 2005; 60: 1106–14.
11. Briguori C, Colombo A, Airolidi F, Violante A, Focaccio A, Balestrieri P, et al. Statin administration before percutaneous coronary intervention: impact on periprocedural myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004; 25: 1822–8.
12. Chyrchel M, Rakowski T, Rzeszutko L, Legutko J, Dziewierz A, Dubiel JS, et al. Effects of high-dose statin administered prior to coronary angioplasty on the incidence of cardiac events in patients with acute coronary syndrome. *Kardiol Pol* 2006; 64: 1357–62; discussion 63.
13. Epstein M, Campese VM. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on renal function. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 2–14.
14. Goldman MD, Cohen JA. Statins to treat multiple sclerosis: friend or foe? *Neurology* 2008; 71: 1386–7.
15. Green RC, McNagny SE, Jayakumar P, Cupples LA, Benke K, Farrer LA. Statin use and the risk of Alzheimer's disease: the MIRAGE study. *Alzheimers Dement* 2006; 2: 96–103.
16. Kersten JR, Fleisher LA. Statins: The next advance in cardioprotection? *Anesthesiology* 2006; 105: 1079–80.
17. Li G, Higdon R, Kukull WA, Peskind E, Van Valen Moore K, et al. Statin therapy and risk of dementia in the elderly: a community-based prospective cohort study. *Neurology* 2004; 63: 1624–8.
18. Ludman A, Venugopal V, Yellon DM, Hausenloy DJ. Statins and cardioprotection—more than just lipid lowering? *Pharmacol Ther* 2009; 122: 30–43.

19. Sola S, Mir MQ, Lerakis S, Tandon N, Khan BV. Atorvastatin improves left ventricular systolic function and serum markers of inflammation in nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 332–7.
20. Asplund K, Karvanen J, Giampaoli S, Jousilahti P, Niemela M, Broda G, et al. Relative risks for stroke by age, sex, and population based on follow-up of 18 European populations in the MORGAM Project. *Stroke* 2009; 40: 2319–26.
21. Palinski W, Tsimikas S. Immunomodulatory effects of statins: mechanisms and potential impact on arteriosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1673–81.
22. McFarlane SI, Muniyappa R, Francisco R, Sowers JR. Clinical review 145: Pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1451–8.
23. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Tang EH, Feletou M. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol (Oxf)* 2009; 196: 193–222.
24. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis. *Circ J* 2009; 73: 595–601.
25. Poredoš P. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of atherosclerosis. *Slovenska kardiologija* 2006; 3: 148–51.
26. Lechleitner M. Non lipid related effects of statins. *J Clin Basic Cardiol* 2002; 205–8.
27. Kostapanos MS, Milionis HJ, Elisaf MS. An overview of the extra-lipid effects of rosuvastatin. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2008; 13: 157–74.
28. Blum A, Shamburek R. The pleiotropic effects of statins on endothelial function, vascular inflammation, immunomodulation and thrombogenesis. *Atherosclerosis* 2009; 203: 325–30.
29. Ostad MA, Eggeling S, Tschentscher P, Schwedhelm E, Boger R, Wenzel P, et al. Flow-mediated dilation in patients with coronary artery disease is enhanced by high dose atorvastatin compared to combined low dose atorvastatin and ezetimibe: results of the CEZAR study. *Atherosclerosis* 2009; 205: 227–32.
30. Liu M, Wang F, Wang Y, Jin R. Atorvastatin Improves Endothelial Function and Cardiac Performance in Patients with Dilated Cardiomyopathy: The Role of Inflammation. *Cardiovasc Drugs Ther* 2009;
31. Esper RJ, Machado R, Vilarino J, Cacharron JL, Ingino CA, García Guñazú CA, et al. Endothelium-dependent responses in patients with hypercholesterolemic coronary artery disease under the effects of simvastatin and enalapril, either separately or combined. *Am Heart J* 2000; 140: 684–9.
32. Rodriguez G, Mago N, Rosa F. Role of inflammation in atherogenesis. *Invest Clin* 2009; 50: 109–29.
33. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. N Engl J Med* 2000; 343: 1139–47.
34. Ridker PM, Morrow DA, Rose LM, Rifai N, Cannon CP, Braunwald E. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol < 70 mg/dl and C-reactive protein < 2 mg/l: an analysis of the PROVE-IT TIMI-22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1644–8.
35. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001; 286: 64–70.
36. Eccles KA, Sowden H, Porter KE, Parkin SM, Homer-Vanniasinkam S, Graham AM. Simvastatin alters human endothelial cell adhesion molecule expression and inhibits leukocyte adhesion under flow. *Atherosclerosis* 2008; 200: 69–79.
37. Romano M, Diomedea L, Sironi M, Massimiliano L, Sottocorno M, Polentarutti N, et al. Inhibition of monocyte chemotactic protein-1 synthesis by statins. *Lab Invest* 2000; 80: 1095–100.
38. Li W, Asagami T, Matsushita H, Lee KH, Tsao PS. Rosuvastatin attenuates monocyte-endothelial cell interactions and vascular free radical production in hypercholesterolemic mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 313: 557–62.
39. Resch U, Tatzber F, Budinsky A, Sinzinger H. Reduction of oxidative stress and modulation of autoantibodies against modified low-density lipoprotein after rosuvastatin therapy. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61: 262–74.
40. Pirro M, Schillaci G, Mannarino MR, Savarese G, Vaudo G, Siepi D, et al. Effects of rosuvastatin on 3-nitrotyrosine and aortic stiffness in hypercholesterolemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17: 436–41.
41. Grosser N, Erdmann K, Hemmerle A, Berndt G, Hinkelmann U, Smith G, et al. Rosuvastatin upregulates the antioxidant defense protein heme oxygenase-1. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 325: 871–6.
42. Muchova L, Wong RJ, Hsu M, Morioka I, Vitek L, Zelenka J, et al. Statin treatment increases formation of carbon monoxide and bilirubin in mice: a novel mechanism of in vivo antioxidant protection. *Can J Physiol Pharmacol* 2007; 85: 800–10.
43. Delbosc S, Morena M, Djouad F, Ledoucen C, Descomps B, Cristol JP. Statins, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, are able to reduce superoxide anion production by NADPH oxidase in THP-1-derived monocytes. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 40: 611–7.
44. Mirdamadi HZ, Sztanek F, Derdak Z, Seres I, Harangi M, Paragh G. The human paraoxonase-1 phenotype modifies the effect of statins on paraoxonase activity and lipid parameters. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 366–74.
45. Libby P. Atherosclerosis: disease biology affecting the coronary vasculature. *Am J Cardiol* 2006; 98: 3Q–9Q.
46. Mezzetti A. Pharmacological modulation of plaque instability. *Lupus* 2005; 14: 769–72.
47. Cherpachenko NM, Drobkova IP, Zhdanov VS. Morphological manifestations of the pleiotropic effect of statins on the human aorta in atherosclerosis. *Arkh Patol* 2009; 71: 26–30.
48. Watanabe K, Sugiyama S, Kugiyama K, Honda O, Fukushima H, Koga H, et al. Stabilization of carotid atheroma assessed by quantitative ultrasound analysis in nonhypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2022–30.



49. Massaro M, Zampolli A, Scoditti E, Carluccio MA, Storelli C, Distante A, et al. Statins inhibit cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-9 in human endothelial cells: anti-angiogenic actions possibly contributing to plaque stability. *Cardiovasc Res* 86: 311–20.
50. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556–65.
51. Ballantyne CM, Raichlen JS, Nicholls SJ, Erbel R, Tardif JC, Brener SJ, et al. Effect of rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography: a study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden. *Circulation* 2008; 117: 2458–66.
52. Takayama T, Hiro T, Yamagishi M, Daida H, Hirayama A, Saito S, et al. Effect of rosuvastatin on coronary atheroma in stable coronary artery disease: multicenter coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects (COSMOS). *Circ J* 2009; 73: 2110–7.
53. Arnaud C, Veillard NR, Mach F. Cholesterol-independent effects of statins in inflammation, immunomodulation and atherosclerosis. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2005; 5: 127–34.
54. Endres M. Statins: potential new indications in inflammatory conditions. *Atheroscler Suppl* 2006; 7: 31–5.
55. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000; 6: 1399–402.
56. Thuc LC, Teshima Y, Takahashi N, Nagano-Torigoe Y, Ezaki K, Yufu K, et al. Mitochondrial K(ATP) channels-derived reactive oxygen species activate pro-survival pathway in pravastatin-induced cardioprotection. *Apoptosis* 2010; 15: 669–78.
57. D'Annunzio V, Donato M, Erni L, Miksztowicz V, Buchholz B, Carrion CL, et al. Rosuvastatin given during reperfusion decreases infarct size and inhibits matrix metalloproteinase-2 activity in normocholesterolemic and hypercholesterolemic rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; 53: 137–44.
58. Kocsis GF, Pipis J, Fekete V, Kovacs-Simon A, Odendaal L, Molnar E, et al. Lovastatin interferes with the infarct size-limiting effect of ischemic preconditioning and postconditioning in rat hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294: H2406–9.
59. Zhou Y, Chen MH, Liu JH. Cardioprotective effects of atorvastatin preconditioning via iNOS upregulation in a rabbit ischemia/reperfusion model. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2007; 35: 1041–5.
60. Merla R, Daher IN, Ye Y, Uretsky BF, Birnbaum Y. Pretreatment with statins may reduce cardiovascular morbidity and mortality after elective surgery and percutaneous coronary intervention: clinical evidence and possible underlying mechanisms. *Am Heart J* 2007; 154: 391–402.
61. Lefer AM, Campbell B, Shin YK, Scalia R, Hayward R, Lefer DJ. Simvastatin preserves the ischemic-reperfused myocardium in normocholesterolemic rat hearts. *Circulation* 1999; 100: 178–84.
62. Ikeda Y, Young LH, Lefer AM. Rosuvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, protects ischemic reperfused myocardium in normocholesterolemic rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 41: 649–56.
63. Lakomkin VL, Kapel'ko VI, Lankin VZ, Konovalova GG, Kaminniy AI. Effect of beta-hydroxy-beta-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor atorvastatin on contractility of the isolated rat heart under normal conditions and during oxidative stress. *Bull Exp Biol Med* 2007; 143: 408–10.
64. Adameova A, Harcarova A, Matejkova J, Pancza D, Kuzelova M, Carnicka S, et al. Simvastatin alleviates myocardial contractile dysfunction and lethal ischemic injury in rat heart independent of cholesterol-lowering effects. *Physiol Res* 2009; 58: 449–54.
65. Iliodromitis EK, Andreadou I, Prokovas E, Zoga A, Farmakis D, Fotopoulou T, et al. Simvastatin in contrast to postconditioning reduces infarct size in hyperlipidemic rabbits: possible role of oxidative/nitrosative stress attenuation. *Basic Res Cardiol* 2005; 100: 193–203.
66. Di Napoli P, Antonio Taccardi A, Grilli A, Spina R, Felaco M, et al. Simvastatin reduces reperfusion injury by modulating nitric oxide synthase expression: an ex vivo study in isolated working rat hearts. *Cardiovasc Res* 2001; 51: 283–93.
67. Hayashidani S, Tsutsui H, Shiomi T, Suematsu N, Kinugawa S, Ide T, et al. Fluvastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, attenuates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105: 868–73.
68. Habibi J, Whaley-Connell A, Qazi MA, Hayden MR, Cooper SA, Tramontano A, et al. Rosuvastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, decreases cardiac oxidative stress and remodeling in Ren2 transgenic rats. *Endocrinology* 2007; 148: 2181–8.
69. Pasceri V, Patti G, Nusca A, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2004; 110: 674–8.
70. Mood GR, Bavry AA, Roukoz H, Bhatt DL. Meta-analysis of the role of statin therapy in reducing myocardial infarction following elective percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2007; 100: 919–23.
71. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gaspardone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 558–65.
72. Patti G, Pasceri V, Colonna G, Miglionico M, Fischetti D, Sardella G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the AR-

- MYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1272–8.
73. Ridker PM, Friedewald VE, Davidson MH, Willerson JT, Roberts WC. The editor's roundtable: the JUPITER trial—initial results and clinical implications. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1417–25.
  74. Dewey FE, Perez M, Hadley D, Freeman JV, Wang P, Ashley EA, et al. Statin use and ventricular arrhythmias during clinical treadmill testing. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20: 193–9.
  75. Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Steinbeck G, et al. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial. *Circulation* 1997; 96: 1398–402.
  76. Go AS, Lee WY, Yang J, Lo JC, Gurwitz JH. Statin therapy and risks for death and hospitalization in chronic heart failure. *JAMA* 2006; 296: 2105–11.
  77. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Statin therapy is associated with lower mortality among patients with severe heart failure. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1124–9.
  78. Node K, Fujita M, Kitakaze M, Hori M, Liao JK. Short-term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2003; 108: 839–43.
  79. Cevc M, Statini in srčno popuščanje. In: Fras Z. ed. Program in zbornik prispevkov, 25. Radenski dnevi; 24.–26. maj 2007; Radenci, Slovenija. Ljubljana: Združenje kardiologov Slovenije, Slovenska hiša srca; 2007. p. 74–7.
  80. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1855–62.
  81. Krum H, Ashton E, Reid C, Kalff V, Rogers J, Amarena J, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of high-dose HMG CoA reductase inhibitor therapy on ventricular remodeling, pro-inflammatory cytokines and neurohormonal parameters in patients with chronic systolic heart failure. *J Card Fail* 2007; 13: 1–7.
  82. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248–61.
  83. Granger CB, Patel CB. Review: statins do not reduce mortality in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 152: JC4–6.
  84. Kaysen GA. Lipid and lipoprotein metabolism in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2009; 19: 73–7.
  85. Tonelli M, Isles C, Curhan GC, Tonkin A, Pfeffer MA, Shepherd J, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004; 110: 1557–63.
  86. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 810–9.
  87. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2006–16.
  88. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005–16.
  89. Wierzbicki AS, Poston R, Ferro A. The lipid and non-lipid effects of statins. *Pharmacol Ther* 2003; 99: 95–112.
  90. Pretnar-Oblak J, Sabovic M, Sebestjen M, Pogacnik T, Zaletel M. Influence of atorvastatin treatment on L-arginine cerebrovascular reactivity and flow-mediated dilatation in patients with lacunar infarctions. *Stroke* 2006; 37: 2540–5.
  91. Carod-Artal FJ. Statins and cerebral vasomotor reactivity: implications for a new therapy? *Stroke* 2006; 37: 2446–8.
  92. Pretnar-Oblak J, Sebestjen M, Sabovic M. Statin treatment improves cerebral more than systemic endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension. *Am J Hypertens* 2008; 21: 674–8.
  93. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363: 757–67.
  94. Amarenco P, Benavente O, Goldstein LB, Callahan A 3rd, Sillesen H, Hennerici MG, et al. Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial by stroke subtypes. *Stroke* 2009; 40: 1405–9.
  95. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Drugs* 2004; 64 Suppl 2: 43–60.
  96. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 2998–3007.
  97. Vergouwen MD, de Haan RJ, Vermeulen M, Roos YB. Effect of statin treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and functional outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis update. *Stroke* 2010; 41: e47–52.
  98. Daimon M, Aomi S, Kawamata T, Kurosawa H. Pravastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, reduces delayed neuronal death following transient forebrain ischemia in the adult rat hippocampus. *Neurosci Lett* 2004; 362: 122–6.
  99. Rangel P, Cysneiros RM, Arida RM, de Albuquerque M, Colugnati DB, Scorza CA, et al. Lovastatin reduces neuronal cell death in hippocampal CA1 subfield after pilocarpine-induced status epilepticus: preliminary results. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63: 972–6.
  100. Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P, Celesia GG, Siegel G. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000; 57: 1439–43.
  101. Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ, Stricker BH, Breteler MM. Statins are associated with a

- reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 13–7.
102. Rockwood K. Epidemiological and clinical trials evidence about a preventive role for statins in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand Suppl* 2006; 185: 71–7.
  103. Zandi PP, Sparks DL, Khachaturian AS, Tschanz J, Norton M, Steinberg M, et al. Do statins reduce risk of incident dementia and Alzheimer disease? The Cache County Study. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 217–24.
  104. Rea TD, Breitner JC, Psaty BM, Fitzpatrick AL, Lopez OL, Newman AB, et al. Statin use and the risk of incident dementia: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* 2005; 62: 1047–51.
  105. Hoglund K, Blennow K. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on beta-amyloid peptide levels: implications for Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 2007; 21: 449–62.
  106. Wahner AD, Bronstein JM, Bordelon YM, Ritz B. Statin use and the risk of Parkinson disease. *Neurology* 2008; 70: 1418–22.
  107. Wolozin B, Wang SW, Li NC, Lee A, Lee TA, Kazis LE. Simvastatin is associated with a reduced incidence of dementia and Parkinson's disease. *BMC Med* 2007; 5: 20.
  108. Becker C, Jick SS, Meier CR. Use of statins and the risk of Parkinson's disease: a retrospective case-control study in the UK. *Drug Saf* 2008; 31: 399–407.
  109. Samii A, Carleton BC, Etminan M. Statin use and the risk of Parkinson disease: a nested case control study. *J Clin Neurosci* 2008; 15: 1272–3.
  110. Greenwood J, Steinman L, Zamvil SS. Statin therapy and autoimmune disease: from protein prenylation to immunomodulation. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 358–70.
  111. Paintlia AS, Paintlia MK, Khan M, Vollmer T, Singh AK, Singh I. HMG-CoA reductase inhibitor augments survival and differentiation of oligodendrocyte progenitors in animal model of multiple sclerosis. *FASEB J* 2005; 19: 1407–21.
  112. Aktas O, Waiczies S, Smorodchenko A, Dorr J, Seeger B, Prozorovski T, et al. Treatment of relapsing paralysis in experimental encephalomyelitis by targeting Th1 cells through atorvastatin. *J Exp Med* 2003; 197: 725–33.
  113. Vollmer T, Key L, Durkalski V, Tyor W, Corboy J, Markovic-Plese S, et al. Oral simvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 363: 1607–8.
  114. Sena A, Pedrosa R, Graca Morais M. Therapeutic potential of lovastatin in multiple sclerosis. *J Neurol* 2003; 250: 754–5.
  115. Klopffleisch S, Merkler D, Schmitz M, Kloppner S, Schedensack M, Jeserich G, et al. Negative impact of statins on oligodendrocytes and myelin formation in vitro and in vivo. *J Neurosci* 2008; 28: 13609–14.
  116. Lock C. Are »statins« beneficial or harmful in multiple sclerosis? *Neurology* 2008; 71: e54–5.
  117. Tang QO, Tran GT, Gamie Z, Graham S, Tzialogiannis E, Tsiridis E, et al. Statins: under investigation for increasing bone mineral density and augmenting fracture healing. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17: 1435–63.
  118. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Effects of statins on bone mineral density: a meta-analysis of clinical studies. *Bone* 2007; 40: 1581–7.
  119. Yilmaz A, Arikan O, Dokmetas S. Effects of statins on bone mineral density. *Saudi Med J* 2006; 27: 1433–5.
  120. Horiuchi N, Maeda T. Statins and bone metabolism. *Oral Dis* 2006; 12: 85–101.
  121. Bone HG, Kiel DP, Lindsay RS, Lewiecki EM, Bolognese MA, Leary ET, et al. Effects of atorvastatin on bone in postmenopausal women with dyslipidemia: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4671–7.
  122. Sirola J, Honkanen R, Kroger H, Jurvelin JS, Maenpaa P, Saarikoski S. Relation of statin use and bone loss: a prospective population-based cohort study in early postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2002; 13: 537–41.
  123. Almog Y, Shefer A, Novack V, Maimon N, Barski L, Eizinger M, et al. Prior statin therapy is associated with a decreased rate of severe sepsis. *Circulation* 2004; 110: 880–5.
  124. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001; 103: 357–62.
  125. Medina RJ, O'Neill CL, Devine AB, Gardiner TA, Stitt AW. The pleiotropic effects of simvastatin on retinal microvascular endothelium has important implications for ischaemic retinopathies. *PLoS ONE* 2008; 3: e2584.
  126. Gutt R, Tonlaar N, Kunnavakkam R, Karrison T, Weichselbaum RR, Liauw SL. Statin Use and Risk of Prostate Cancer Recurrence in Men Treated With Radiation Therapy. *J Clin Oncol*
  127. Ghosh-Choudhury N, Mandal CC, Ghosh Choudhury G. Simvastatin induces derepression of PTEN expression via NFkappaB to inhibit breast cancer cell growth. *Cell Signal* 22: 749–58.
  128. Boudreau DM, Yu O, Johnson J. Statin use and cancer risk: a comprehensive review. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9: 603–21.
  129. Cevc M. Lipidi in rak-soodvisnost? Vpliv hipolipemikov in indikacije za njihovo uporabo pri rakavih bolnikih. In: Kozak M, Blinc A, Šabovič M, eds. Žilne bolezni in rak. Zbornik prispevkov. Ljubljana. Združenje za žilne bolezni SZD; 2006. p. 169–76.
  130. Kuoppala J, Lamminpaa A, Pukkala E. Statins and cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2008; 44: 2122–32.