

## ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ СТАТИНОВ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Яковенко Е. И.<sup>1</sup>, Мамедов М. Н.<sup>2</sup>

В обзоре изложены основные современные представления об атеросклерозе. Рассмотрены основные патофизиологические механизмы развития этого патологического процесса: перекисное окисление и воспаление. Освещены механизмы влияния статинов на клиническое проявление атеросклероза за счет их основного гиполлипидемического действия, плейотропных свойств и метаболических эффектов. Рассмотрено влияние статинов на углеводный обмен: инсулинорезистентность и уровень глюкозы, липидный статус (уровни триглицеридов и ХС-ЛВП), а также на мочевую кислоту, маркеры воспаления и перекисного окисления. Также подробно представлено влияние статинов на важные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний – артериальную гипертензию и ожирение.

Российский кардиологический журнал 2012, 2 (94): 85–90

**Ключевые слова:** атеросклероз, статины, метаболические эффекты.

Поликлиника № 96 СЗАО<sup>1</sup>, Москва; ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздравсоцразвития РФ<sup>2</sup>, Москва, Россия.

### Современные представления об атеросклерозе

Сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом, по данным ВОЗ, являются основными причинами смерти у лиц трудоспособного возраста во всем мире. В России этот показатель в два раза выше в сравнении с таковыми в экономически развитых странах [1,2].

Атеросклероз – процесс, поражающий артерии и проявляющийся уплотнением сосудистой стенки и образованием в ней атеросклеротической бляшки. К настоящему времени сложилось четкое представление об атеросклерозе как мультифокальном состоянии, в основе которого лежат сложные нарушения в биохимических, иммунологических и молекулярно-генетических процессах. На сегодняшний день существуют две ведущие теории атерогенеза: гипотеза «ответ на повреждение» и липидно-инфильтрационная теория, которые, в принципе, не противоречат одна другой и во многом дополняют друг друга. Суммируя положения обеих теорий, можно говорить, что процесс атерогенеза формируется при повреждении эндотелия сосудов под действием оксидативного стресса, вызванного различными факторами, а также инфильтрацией интимы и субэндотелия артерий липидами и липопротеидами [3].

### Роль перекисного окисления в формировании атеросклероза

Причины, вызывающие усиление процессов окисления различны, но наиболее важными из них являются дислипидемия, курение, артериальная гипертензия (АГ), абдоминальное ожирение (АО),

Яковенко Е. И.\* – врач-кардиолог, Мамедов М. Н. – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории оценки и коррекции риска хронических неинфекционных заболеваний.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kat-yakov@mail.ru

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, АГ – артериальная гипертензия, АО – абдоминальное ожирение, ИР – инсулинорезистентность, МС – метаболический синдром, СРБ – С-реактивный белок, КоА – ацетил-коэнзим А, ГМГ-КоА-редуктаза гидрокси-метилглутарил-КоА-редуктаза, ХС – общий холестерин, ЛНП – липопротеины низкой плотности, ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности, ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды, СЖК – свободные жирные кислоты, NO – оксид азота, СД – сахарный диабет, АД – артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Рукопись получена 19.02.2012

Принята к публикации 12.03.2012

гипергликемия, инсулинорезистентность (ИР), повышенный уровень мочевой кислоты, субклиническое воспаление. Кластер этих нарушений в настоящее время представляется как метаболический синдром (МС) [4].

Перекисное окисление наиболее атерогенных липопротеидов – ХС ЛНП приводит к активизации моноцитов, а те, в свою очередь, трансформировавшись в макрофаги, а затем в пенистые клетки, высвобождают биологически активные вещества – провоспалительные цитокины, факторы роста и молекулы адгезии, что влечет за собой воспаление в эндотелии сосуда, гиперкоагуляцию и гипофибринолиз [5, 6].

Повреждение эндотелия артерии продуктами перекисного окисления липидов приводят к его дисфункции, которая проявляется нарушением процессов синтеза и высвобождения мощного эндотелий – релаксирующего фактора – оксида азота (NO). Установлено, что NO в физиологических условиях служит не только мощным вазодилататором, но и тормозит процессы ремоделирования сосудистой стенки, предотвращает адгезию и агрегацию тромбоцитов, адгезию моноцитов, защищая, тем самым, сосудистую стенку от патологической перестройки с последующим развитием атеросклероза и атеротромбоза. В настоящее время дисфункция эндотелия рассматривается как ранняя фаза развития атеросклероза [1,7,8].

### Воспаление

Воспаление – сложный патофизиологический процесс, в реализации которого принимают участие

большое количества агентов. Основными показателями активности воспаления являются С-реактивный белок (СРБ), интерлейкины, факторы некроза опухоли и другие цитокины. Показано, что высокий уровень интерлейкина-12, интерлейкина-18 и интерферона-гамма у экспериментальных животных способствовал развитию атеросклероза, а блокада этих цитокинов приводила к регрессу его проявлений [9]. Повышенный уровень интерлейкина-6 наблюдался у пациентов с распространенным атеросклерозом. Через воспаление реализуют свое атерогенное действие все метаболические нарушения [10,11].

#### **Статины: механизмы действия и плеотропные эффекты**

Известно, что синтез общего холестерина (ХС) происходит наиболее интенсивно в гепатоцитах из ацетил-коэнзима А (КоА), реакция катализируется гидрокси-метилглутарил-КоА-редуктазой (ГМГ-КоА-редуктаза), которая является ключевой в превращении ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту. Лактоновое кольцо статинов по структуре схоже с частью фермента ГМГ-КоА-редуктазы. По принципу конкурентного антагонизма молекула статина связывается с той частью рецептора коэнзима А, где прикрепляется этот фермент. Другая часть молекулы статина ингибирует процесс превращения гидрометилглутарата в мевалонат – промежуточный продукт в синтезе молекулы холестерина. Ингибирование активности ГМГ-КоА-редуктазы приводит к серии последовательных реакций, в результате которых снижается внутриклеточное содержание холестерина, происходит компенсаторное повышение активности рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и соответственно – ускорение катаболизма холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП). Основное гиполлипидемическое действие статинов заключается в снижении уровня ХС за счет снижения наиболее атерогенной его фракции – ХС-ЛНП. Но не только основным действием обусловлено положительное влияние статинов на атерогенез [10].

Статины обладают рядом, так называемых, плеотропных свойств. По мнению ученых, эти эффекты статинов реализуются, в основном, через блокаду синтеза мевалоновой кислоты. Так, статины улучшают функцию эндотелия, способствуя нормальному вазомоторному ответу коронарных и периферических артерий. Улучшение функции эндотелия при этом происходит либо опосредованно через нормализацию липидного спектра крови, либо напрямую, за счет увеличения продукции NO и усиления, благодаря последнему, сосудорасширяющих и ослабления сосудосуживающих стимулов. В экспериментах было показано положительное влияние препаратов этого класса на барьерную функцию эндотелия, что выражается в нарушении процессов миграции

макрофагов в сосудистую стенку. Также через блокаду синтеза мевалоновой кислоты статины оказывают опосредованное влияние на состояние свертывающей системы крови. Так, симвастатин снижает экспрессию моноцитами тканевого фактора и суммы фрагментов тромбина и может смещать баланс в сторону повышения фибринолитической активности. Статины также могут воздействовать на функции тромбоцитов, изменяя свойства их мембраны за счет содержания в ней ХС. Оказывая влияние на продукцию эндотелием NO, статины могут ингибировать агрегацию тромбоцитов независимо от уровня ХС. Механизмом действия статинов на перекисное окисление, как полагают, является их способность связываться с фосфолипидами, входящими в состав ХС-ЛНП, и, тем самым, снижать их способность к окислению, ингибируя, таким образом, весь каскад повреждения эндотелия [11].

Отдельного внимания заслуживает влияние статинов на маркеры воспаления. В мире проведено и проводится много работ, целью которых является изучение влияния статинов на основные маркеры воспаления и метаболизма. На сегодняшний день получено много обнадеживающих результатов по выявлению иммуноотропных и противовоспалительных эффектов статинов. В крупных эпидемиологических исследованиях хорошо документирована связь между уровнем СРБ, являющимся индикатором воспаления, и частотой сердечно-сосудистых осложнений независимо от традиционных факторов риска [12]. Наличие противовоспалительных свойств (снижение уровня маркеров воспаления) у статинов продемонстрировано в ряде крупных рандомизированных исследований – таких, как 4S, CARE, LIPID, WOSCOPS, AFCAPS. В частности, в исследовании JUPITER у пациентов с высоким уровнем СРБ и низким уровнем ХС-ЛНП терапия розувастатином 20 мг в сутки снизила показатель СРБ на 37% и риск сердечно-сосудистых осложнений – на 44%. В результате выраженного эффекта лечения статинами в сравнении с плацебо, исследование по этическим соображениям было завершено досрочно [13]. У пациентов с МС и высоким риском ССЗ также оценивалось действие статинов на маркеры воспаления и показатели окислительного стресса в многочисленных исследованиях. В работах многих авторов показан дозо-зависимый эффект статинов по снижению уровня СРБ, моноциклических цитокинов и интерлейкинов у пациентов указанной категории [14,15]. На фоне терапии статинами больных ИБС было установлено снижение уровней N-терминального мозгового натрийуретического пептида, эндотелина, СРБ, интерферона-γ и метаболитов NO [16].

На эндотелиальных клетках, моноцитах и макрофагах человека было показано, что статины пре-

пятствуют индукции экспрессии основного комплекса гистосовместимости интерферона —  $\gamma$ , т.е. они подавляют активирование Т-клеток. Некоторыми исследователями установлены определенные специфические механизмы действия статинов, которые направлены на подавление воспалительной реакции в результате воздействия на транскрипционную программу индукции интерферона- $\gamma$  [17]. Провоспалительные факторы — интерлейкин-6, СРБ, видимо, играют важную роль в патогенезе атеросклероза, установлена прямая корреляционная связь между ними и содержанием эндотелина, что указывает на влияние СРБ на эндотелиальную дисфункцию. По данным ряда исследований, при терапии статинами отмечается снижение уровня эндотелина и нормализация метаболитов NO [18–21].

#### Метаболические эффекты статинов

Под дополнительными метаболическими эффектами статинов подразумевается их влияние на следующие факторы риска: ИР, АГ, нарушение углеводного и пуринового обменов, гипертриглицеридемию, уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) и показатели АО.

#### Инсулинорезистентность и гипергликемия

ИР определяется, как нарушенный метаболический ответ на эндогенный инсулин. По мнению экспертов, ИР является начальным звеном в континууме сахарного диабета. При неправильном питании, ожирении, курении и других предрасполагающих факторах ИР сначала компенсируется гиперинсулинемией, а затем проявляется повышением уровня глюкозы. Эффекты, которые оказывает инсулин на липидный обмен и на функцию эндотелия, указаны в таблице 1.

На сегодняшний день является доказанным тот факт, что эндогенная гиперинсулинемия вносит свой вклад в развитие атеросклероза. Она стимулирует реакции, запускающие митоз, и повышает синтез ДНК в эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках сосудов. Высокий уровень инсулина повышает активность рецепторов ЛНП и усиливает утилизацию экзогенного холестерина, тем самым, повышая синтез эндогенного холестерина. Инсулин стимулирует синтез эндотелина и ингибитора активатора плазминогена I, что сказывается на усилении тромбообразования [22].

Гипергликемия является нарушением соотношения между всасыванием глюкозы, ее синтезом и утилизацией. Многие исследователи поддерживают гипотезу о причинной связи между гипергликемией и оксидативным стрессом. В настоящее время предполагается, что гипергликемия и свободные жирные кислоты при ИР являются субстратом для активации

протеинкиназы С и рецепторов конечных продуктов гликозилирования, что ведет к вазоконстрикции, воспалению и тромбозу [23–25].

Противоречивые данные имеются по поводу влияния статинов на показатели углеводного обмена. Этой проблеме посвящено множество работ с различными выборками групп исследования (от пациентов с нарушением толерантности к глюкозе, ИР до сформированного сахарного диабета). Во всех исследованиях полученные результаты говорили о несомненной пользе применения статинов за счет их основного гиполипидемического действия, они значительно снижали общий сердечно-сосудистый риск и смертность, но при этом очевидна их способность увеличивать уровень глюкозы и ИР. С приемом статинов ассоциировано увеличение возникновения новых случаев СД 2 типа. В трех крупных рандомизированных исследованиях (TNT, IDEAL, SPARCL) было показано, что у пациентов, принимавших разные дозы аторвастатина — от 10 до 80 мг/сутки — прослеживалась четкая прямая зависимость между дозой препарата и выявлением новых случаев СД 2 типа. Важными явились и те факты, что во всех трех исследованиях уровень глюкозы, масса тела, степень АГ и гипертриглицеридемия являлись значимыми предикторами новых случаев СД 2 типа. Koh K. K. et al. в своей работе получил достоверные данные, доказывающие, что через три месяца терапии при дозо-зависимом увеличении степени снижения уровней ХС-ЛНП и АпоВ, очевидно, повышались в той же зависимости уровни глюкозы и гликозилированного гемоглобина и снижалась чувствительность к инсулину [26, 27].

#### Эффекты статинов на уровни триглицеридов и ХС ЛВП

Согласно теории G. Reaven, гипертриглицеридемия имеет тесную связь с ИР и гиперинсулинемией. Доказано, что при длительно существующей гиперинсулинемии синтез свободных жирных кислот усиливается, что в дальнейшем приводит к увеличению концентрации триглицеридов (ТГ) и ЛОНП, из которых при участии различных ферментов происходит образование ЛНП. В то же время известно, что ЛНП доставляют холестерин в клетки, макрофаги и сосудистую стенку, а ЛВП осуществляют обратный процесс, обладая антиатерогенным действием, поэтому между уровнем ХС-ЛОНП и ХС-ЛВП имеется обратная корреляция. Статины в незначительной степени влияют на уровни ТГ и ЛВП, отчасти негативный компонент этого эффекта можно объяснить способностью статинов увеличивать ИР. С другой стороны, снижая уровень ЛНП и ХС, статины опосредованно повышают ЛВП и снижают уровень ТГ. Так, в целом, они способны, по разным данным, снизить уровень ТГ на 10–30% и повысить уровень ЛВП на 8–12% [3].

**Таблица 1**  
**Сосудистые эффекты инсулина**

Норма	Гиперинсулинемия
Вазодилатация ↑ синтез и высвобождение NO	Снижение вазодилатации ↓ синтез и высвобождение NO
Не влияет на пролиферацию интимы	Повышает пролиферацию интимы
Снижает жесткость сосудов	Повышает жесткость сосудов

**Ожирение**

Ожирение является основным компонентом МС и ассоциируется с дислипидемией и повышением уровня цитокинов.

Известно, что абдоминальная жировая ткань является и гормонпродуцирующим органом — лептин, выделяемый ею, оказывает угнетающее действие на синтез инсулина. В последнее время лептин стал рассматриваться как провоспалительный цитокин из-за его структурного сходства с остальными цитокинами и рецептор-опосредованной передачи сигнала. Также было показано, что лептин стимулирует выделение воспалительных интерлейкинов и других цитокинов. Так интерлейкин-6 является медиатором в ряде эффектов ангиотензина-II — одного из основных элементов воспалительного каскада. Висцеральный жир продуцирует ингибитор активатора плазминогена, что приводит к снижению фибринолиза и, тем самым, влияет на систему свертывания крови — значимое звено атеросклероза [28, 29].

При ожирении и, соответственно, увеличении массы висцерального жира, в кровоток через систему воротной вены поступает избыточное количество свободных жирных кислот (СЖК), которое в 20–30 раз может превышать их концентрацию при отсутствии висцерального ожирения, что объяс-

няется высокой липолитической активностью и сниженным антилипидитическим действием инсулина — ИР. Этот факт можно объяснить специфическими особенностями функции жировой ткани сальника и брыжейки, связанными с меньшей плотностью инсулиновых рецепторов на поверхности клеток абдоминальной жировой ткани. В результате постоянной повышенной концентрации СЖК печень, во-первых, избыточно продуцирует ЛОНП, обогащенных ТГ, основным субстратом для синтеза которых служат СЖК. Результатом этого является гипертриглицеридемия. Во-вторых, в печени индуцируется повышение продукции глюкозы, стимулируется глюконеогенез, что приводит к гипергликемии. В то же время, в результате избыточного выброса в кровоток СЖК развивается ИР в скелетных мышцах, обусловленная подавлением утилизации (окисления) глюкозы, что тоже приводит к гипергликемии. Исходя из вышесказанного и основываясь на основных и дополнительных свойствах статинов, можно заключить, что статины оказывают неоднозначное влияние на патологические процессы, происходящие при ожирении. Так, с одной стороны, увеличивая гликемию и ИР, статины способны усиливать аппетит и способствовать дальнейшему повышению веса. С другой стороны, они эффективно воздействуют на патофизиологические процессы, вызываемые ожирением: снижают уровни атерогенных липидов, повышают ЛВП, оказывают противовоспалительное и фибринолитическое действие. Результаты многочисленных исследований подтверждают несомненный перевес пользы применения статинов при ожирении над их недостатками.

**Таблица 2**

**Дополнительные метаболические эффекты статинов и их клиническое значение**

Состояние	Эффект статинов	Клиническое значение
Нарушение углеводного обмена.	↑ инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, ↑ гипергликемия.	С учетом основного гиполлипидемического действия и других метаболических эффектов, оказывают положительное влияние на течение атерогенеза при нарушении углеводного обмена.
Гипертриглицеридемия, низкий уровень ЛПВП	↓ ТГ на 10-30 %, ↑ ЛВП на 8-12 %.	Нормализация липидных показателей.
Ожирение	↑ Аппетит, ↑ массы тела, ↑ инсулинорезистентность, ↓ провоспалительное действие лептина и интерлейкина-6, активируют фибринолиз, ↓ ТГ и ЛОНП, ↑ ЛВП.	В совокупности действия тормозят прогрессирование атеросклероза.
Пуриновый обмен	↓ уровень перекисного окисления липидов, ↓ уровни адгезии и агрегации тромбоцитов	Подавление патофизиологических механизмов атеросклероза.
Артериальная гипертензия	Стабилизируют эндотелиальную функцию, ↓ симпатическую активность, ↑ вазодилатацию, ↓ пролиферацию сосудов, ↑ выработку NO	↓ САД на 6-10 мм рт.ст. ↓ ДАД на 4-5 мм рт.ст.

### Нарушение пуринового обмена

Нарушение пуринового обмена является одним из метаболических факторов риска развития атеросклероза. Повышенный уровень мочевой кислоты усиливает процессы перекисного окисления и образование свободных кислородных радикалов, что и способствует прогрессированию атерогенеза. Также мочевая кислота воздействует на тромбоциты, усиливая их адгезию и агрегацию [5, 30].

Гиперурикемия тесно связана с основными проявлениями МС. Так гиперурикемия может регистрироваться у 22–38% лиц с АГ, выявлена выраженная корреляция между повышенным уровнем мочевой кислоты и АО, ИР, уровнем ХС и ТГ. Нарушения пуринового обмена могут быть связаны с проявлениями МС через пентозофосфатный путь окисления глюкозы, но эти взаимосвязи еще мало изучены.

Данных о влиянии статинов непосредственно на уровень мочевой кислоты в литературе нам обнаружить не удалось. Но статины способны эффективно подавлять процессы, вызываемые гиперурикемией, такие как перекисное окисление и адгезия и агрегация тромбоцитов [30].

### Артериальная гипертония и статины

По данным многочисленных исследований, у лиц с АГ, в том числе и с МС, гиперхолестеринемия наблюдалась в 76,4% случаев, также было показано, что больные гипертонией утилизируют на 40% меньше глюкозы, чем люди с нормальным артериальным давлением (АД). На основании результатов проведенных работ сформировалось четкое убеждение об ассоциации эссенциальной АГ с гиперинсулинемией. Более того, согласно мнению некоторых исследователей, АГ непосредственно связана с ИР. Из вышесказанного следует, что для применения статинов у лиц с гипертонией имеется значительный плацдарм. В литературе имеются единичные данные

о гипотензивном эффекте статинов. Abetel G. et al. показали, что флювастатин в дозе 20–40 мг/сут при монотерапии у больных с мягкой АГ снижает уровень систолического артериального давления (САД) на 10%, а диастолического артериального давления (ДАД) – на 5%. По данным Kurlinska et al., аторвастатин в дозе 80 мг/сут снижал САД на 5,7 мм рт.ст., а ДАД – на 3,9 мм рт.ст. Механизмы подобного действия статинов до конца не изучены. Однако можно предполагать, что способность статинов стабилизировать дисфункцию эндотелия сосудов может привести к улучшению эндотелий-зависимой дилатации и снижению активности нейромедиаторов, обладающих вазоконстрикторным действием. Последнее время появились сообщения, что независимый гипотензивный эффект статинов связан с их способностью подавлять симпатическую активность [31]. Также значимым является тот факт, что лечение статинами пациентов с АГ и низким сердечно-сосудистым риском, по результатам рандомизированных исследований, приводило к достоверному снижению кардиоваскулярных событий [32].

Данный эффект объясняется не только липидснижающим действием, но и способностью статинов в большой степени оказывать дополнительные метаболические эффекты [33].

Дополнительные метаболические эффекты статинов суммарно представлены в таблице 2.

### Заключение

Таким образом, мета-анализ клинических исследований показал, что статины наряду с холестеринмодулирующим действием имеют дополнительные плеiotропные метаболические эффекты. Влияние статинов на метаболические показатели обеспечивает значительный вклад в профилактику и лечение атеросклероза на всех этапах его патофизиологического континуума.

### Литература

1. Diagnostics and correction of infringements lipid an exchange for the purpose of preventive maintenance and atherosclerosis treatment. National clinical guidelines 2<sup>nd</sup> ed. Silicea-Polygraf, Moscow 2009, p.528. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Сборник национальных клинических рекомендаций. 2 изд, под ред. Оганова Р.Г., Мамедова М.Н. Из-во «Силицея-Полиграф», М. 2009; 528 с.)
2. Oganov R.G. Demographic situation and cardiovascular diseases in Russia: ways of the decision of problems. Cardiovascular therapy and prevention 2007; 6 (8):7–14. Russian (Демографическая ситуация и сердечно-сосудистые заболевания в России: пути решения проблем. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6 (8): 7–14.)
3. All about cholesterol. The national report; under edition RAMN L. A. Bokerija i akademika RAMN R. G. Oganova.- Moscow: NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN, 2010. Russian (Все о холестерине. Национальный доклад; под ред. акад. РАМН Л.А. Бокерия и Р.Г. Оганова. Москва: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2010).
4. Mamedov MN. Diagnostics, preventive maintenance and treatment of a diabetes and its complications (on materials XX World congress the International Federation of the Diabetes) Moscow: OOO RG «PRE100» 2010. Russian (Мамедов М.Н. Диагностика, профилактика и лечение сахарного диабета и его осложнений (по материалам XX Всемирного конгресса Международной Федерации Диабета). Москва: OOO RG «PRE100»; 2010).
5. Alderman M.H. Serum Uric Acid As a Cardiovascular Risk Factor for Hart Disease. Current Hypertension Reports 2001; 3:184–189.
6. Steinberg D. The LDL modification hypothesis of atherogenesis: an update. J. Lipid Res. 2009; Suppl: 376–381.
7. Ignarro IJ, Lun W. Nitric oxide in the regulation of vascular function: an historical overview J Card Surg. 2002;17 (4): 301–306.
8. Ragino J.I. et al. Key laboratory-diagnostic biomarkers of a coronary atherosclerosis. Cardiology 2011; 3 (51):42–46. Russian (Рагино Ю.И. и др. Ключевые лабораторно-диагностические биомаркеры коронарного атеросклероза. Кардиология 2011; 3 (51): 42–46).
9. Kleemann R, Zadelaar S, Kooistra T. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice. Cardiovasc Res. 2008; 79 (3): 360–376.
10. Tatenkulova S.N., Belenkov Ju.N., Mareev V.Ju. et al. Influence statins on immune mechanisms of inflammatory reaction at CHF and an ischemic etiology. Serdechnaja nedostatochnost 2009; 10, № 2 (52):107–114. Russian (Татенкулова С.Н., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Влияние статинов на иммунные механизмы воспалительной реакции при ХСН ишемической этиологии. Сердечная недостаточность. 2009; 10, № 2 (52):107–114).
11. Susekov A.V. Inhibitors GMK-KoA-reduktazy at secondary preventive maintenance of an atherosclerosis: 30 years later. Dislipidemia and atherosclerosis 2005; 7 (11):17–26.

- Russian (Сусеков А.В. Ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы при вторичной профилактике атеросклероза: 30 лет спустя. Дислипидемии и атеросклероз. 2005; 7 (11):17–26).
12. Konstantinov V. A., Kuharchuk G.A. et al. Blood Lipids, an inflammation and an atherosclerosis – a new view on preventive maintenance in the light of results of recent clinical researches. *Heart*. 2009; 8 № 5 (49): 240–242. Russian (Константинов В.А., Кухарчук Г.А. и др. Липиды крови, воспаление и атеросклероз – новый взгляд на профилактику в свете результатов недавних клинических исследований. *Сердце*. 2009; 8 № 5 (49):240–242).
  13. Astra Zeneca: Crestor outcomes study JUPITER closes early due to unequivocal evidence of benefit [press release] March 31, 2008.
  14. Hanefeld M., Marx N., Pflutzner A. et al. Anti-inflammatory effects of pioglitazone and/or simvastatin in high cardiovascular risk patients with elevated high sensitivity C-reactive protein: the PIOSTAT Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 23; 49 (3):290–7.
  15. Devaraj S, Chan EJ. Direct demonstration of an antiinflammatory effect of simvastatin in subjects with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91 (11):4489–96.
  16. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008; 359 (21):2195–2207.
  17. Lee SJ, Qin H, Benveniste EN. The IFN- $\gamma$ -induced transcriptional program of the CIITA gene is inhibited by statins. *Eur J Immunol*. 2008; 38 (8):2325–2336.
  18. Heeba G, Hassan MK, Khalifa M, et al. Adverse balance of nitric oxide/peroxynitrite in the dysfunctional endothelium can be reversed by statins. *J Cardiovasc. Pharmacol*. 2007; 50 (4): 391–398.
  19. Singh U, Deveraj S, Jialal I. Comparison effect of atorvastatin (10 versus 80 mg) on biomarkers of inflammation and oxidative stress in subjects with metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2008; 102 (3): 321–5.
  20. Schwartz R, Osborne-Lawrence S, Hahner L et al. C-reactive protein downregulates endothelial NO synthase and attenuates reendothelialization in vivo in mice. *Circ Res*. 2007; 100 (10): 1452–1459.
  21. Strey CH, Young JM, Lainchbury JH, et al. Short-term statin treatment improves endothelial function and neurohormonal imbalance in normocholesterolaemic patients with non-ischaemic heart failure. *Heart*. 2006; 92 (11): 1603–1609.
  22. Arutyunov G.P, Bylova N.A., Dzidzarija M.I. A insulinrezistens syndrome and HF – an unresolved problem. *Serdecchnaja nedostatochnost*. 2009; 10, 3 (53):177–182. Russian (Арутюнов Г.П., Былова Н.А., Дзидзария М.И. Синдром инсулинрезистентности и ХСН – нерешенная проблема. *Сердечная недостаточность*. 2009; 10, 3 (53):177–182).
  23. Rugina M, Caras I, Jurcut R, et al. Sitemic inflammatory markers in patients with aortic sclerosis. *Roum Arch Microbiol Immunol*. 2007; 66 (1–2):10–16.
  24. Ferrari LA, Mancini M, Celentano A, et al. Early changes of the arterial carotid wall in hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia, versus hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2003; 171 (2): 303–309.
  25. Mamedov M.N, Oganov R.G. Postprandial hyperglycemia – a target for preventive maintenance of cardiovascular complications and a diabetes. Moscow: RPK «Vikas – print» 2010. Russian (Мамедов М.Н., Оганов Р.Г. Постпрандиальная гипергликемия – мишень для профилактики сердечно-сосудистых осложнений и сахарного диабета. Москва: РПК «Викас – принт»; 2010).
  26. Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57 (14): 1535–45.
  27. Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Atorvastatin causes insulin resistance and increases ambient glycemia in hypercholesterolemic patients. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55 (12):1209–16.
  28. Otero M, Lago R, Lago F, et al. Leptin, from fat to inflammation: old question and new insights. *FEBS Lett*. 2005; 579:295–30.
  29. Scherer PE. Adiponectin: its multiple roles. *Diabetes UK, Diabetic Medicine*. 2006; 23 (4):43.
  30. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, et al. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricaemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *AM J Kidney Dis*. 1999; 33:225–234.
  31. Lewandowski J, Sinski M, Bidiuk J, et al. Simvastatin reduces sympathetic activity in men with hypertension and hypercholesterolemia. *Hypertens Res*. 2010; 33 (10):1038–43.
  32. CrouseJR 3<sup>rd</sup>, Raichlen JS, Riley WA, et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: The METEOR Trial. *JAMA*. 2007; 297:120: 1344–1353.
  33. Messerli FH, Pinto L, Tang SS, et al. Impact of systemic hypertension on the cardiovascular benefits of statin therapy – meta-analysis. *Am J Cardiol*. 2008; 101 (3): 319–25.

## Metabolic effects of statins and clinical manifestations of atherosclerosis

Yakovenko E. I.<sup>1</sup>, Mamedov M. N.<sup>2</sup>

Thus review presents the modern concept of atherosclerosis and its main pathophysiological mechanisms, such as lipid peroxidation and inflammation. The authors describe the underlying mechanisms of the statins' influence on clinical manifestations of atherosclerosis, which are related to lipid-lowering, pleiotropic, and metabolic effects of statins. Complex metabolic influences of statins are also discussed, including their effects on insulin resistance, glycemia, lipid profile (triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol), uric acid, and markers of inflammation and lipid peroxidation. Finally, the impact of statin

therapy on major cardiovascular risk factors, such as arterial hypertension and obesity, is debated.

**Russ J Cardiol 2012, 2(94): 85–90**

**Key words:** Atherosclerosis, statins, metabolic effects.

Polyclinic No. 96<sup>1</sup>, North-West Administrative District, Moscow; State Research Centre for Preventive Medicine<sup>2</sup>, Moscow, Russia.