

# Генерик аторвастатина Тулип® в лечении дислипидемии у больных с сахарным диабетом 2 типа

А.Г. Залевская\*, В.Л. Орлова\*\*, Е.М. Патракеева\*

\*Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

\*\*Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург

**Ш**ирокое обсуждение проблемы причин кардиоваскулярного риска при сахарном диабете (СД) в отечественной и зарубежной литературе – отражение ситуации, критически угрожающей экономике высокоразвитых стран. Известно, что в настоящее время частота развития СД 2 типа в общей популяции увеличивается с возрастом от 1,5% среди лиц 18–44 лет до 11% у лиц старше 65 лет [1]. Однако распространенность ожирения и низкая физическая активность, по прогнозу эпидемиологов, приведет к 2030 г. к смещению кривой распространенности СД 2 типа в сторону более молодых людей [1–5]. Поэтому предотвращение и своевременное эффективное лечение сосудистых осложнений СД 2 типа остается определяющим направлением современной диабетологии.

Еще Сан-Винсенская декларация 1989 г. провозгласила необходимость модификации факторов риска развития макрососудистых осложнений СД [6]. Тем не менее на сегодняшний день кардиоваскулярная заболеваемость у этих пациентов определяет 80% всех госпитализаций и является причиной смерти 2/3 больных [7–9]. Столь высокая летальность объясняется как традиционными факторами риска, так и гипергликемией (натошак и постпрандиальной). По данным многоцентрового рандомизированного исследования UKPDS, жесткий контроль гликемии снижает частоту макрососудистых, но не макрососудистых осложнений [10–12].

Важнейшим фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при СД является дислипидемия, выявляемая у 50–70% больных. Исследование MRFIT, посвященное изучению влияния множества факторов риска на сердечно-сосудистую летальность и смертность, включало 361 000 лиц среднего возраста, среди которых более 5 000 составляли больные СД. Анализ результатов данного исследования показал, что СД являлся независимым фактором риска смерти от ишемической болезни сердца (ИБС). Биохимическими маркерами этого риска были концентрации общего холестерина (ОХ) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) в крови [13].

Таким образом, в настоящее время стратегия уменьшения кардиоваскулярного риска у пациентов с СД перестала быть однозначно глюкоцентрической, специфические нарушения липидного обмена (диабетическая дислипидемия) требуют такого же агрессивного целевого лечения [14–19] (табл. 1).

Особенности нарушений липидного обмена при СД обусловлены гипертриглицеридемией, как натошак, так и после еды, изменением уровня и структуры ЛПНП, снижением концентрации ЛПВП.

Таблица 1

Целевые показатели для больных СД [19]	
Гликированный гемоглобин	<7,0%
Глюкоза плазмы	5,0–7,2 ммоль/л
Постпрандиальная глюкоза плазмы	<10,0 ммоль/л
Артериальное давление (АД)	<130/80 мм рт. ст.
Липопротеины низкой плотности (ЛПНП)	<2,6 ммоль/л
Триглицериды (ТГ)	<1,7 ммоль/л
Липопротеины высокой плотности (ЛПВП)	>1,1 ммоль/л (у женщин >1,4)

Скорость элиминации модифицированных ЛПНП (гликированных или окисленных) резко снижена; замедление их рецепторно-опосредованного захвата увеличивает повреждающее действие этих частиц. Окисленным ЛПНП принадлежит важная роль в индукции апоптоза гладкомышечных клеток в составе атеросклеротической бляшки.

Захват ЛПНП макрофагами, последующая трансформация их в пенистые клетки – терминальный этап жизненного цикла макрофагов. Развивающийся процесс воспаления приводит к изменению структуры тканей, окружающей липидное ядро, кроме того, при СД увеличивается цитокин-индуцированная активность матриксных металлопротеиназ, вследствие чего стабильность фиброзной капсулы снижается и возникает риск разрыва и разрушения атеросклеротической бляшки.

Таким образом, в сосудах больных СД 2 типа формируется особый тип бляшек, содержащих мало гладкомышечных клеток, много активных макрофагов и большое липидное ядро. Именно этот вариант строения называют нестабильной атеросклеротической бляшкой [20–25]. Такие бляшки определяют особый характер течения ИБС у больных СД – развитие ранних и тяжелых, нередко фатальных осложнений уже на ранних этапах роста атеросклеротической бляшки в отсутствие длительно формирующейся окклюзии. Поэтому достаточно обоснована гипотеза, согласно которой «безболевого» инфаркт миокарда является следствием не дисавтономии, а стремительно развивающейся катастрофы (боль не успевает появиться). Вероятно, этот процесс плохо поддается контролю, что доказали неутешительные результаты госпитального лечения ИБС у больных СД 2 типа (GUSTO-1, MONICA, GISSI-2, BARI-1).

Современная стратегия лечения больных СД включает раннее назначение препаратов группы статинов [26].

Первые препараты этой группы (ловастатин, правастатин) были выделены из продуктов метаболизма гри-

бов [27]. Появление ингибиторов редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А (ГМГ-КоА) совершило переворот в лечении гиперхолестеринемии. Все препараты группы статинов являются конкурентными ингибиторами данного фермента, блокирующими его превращение ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту, в результате чего угнетается синтез холестерина в печени и его использование для образования желчных кислот. Для компенсации дефицита холестерина гепатоциты экспрессируют повышенное количество высокоспецифических рецепторов ЛПНП, которые осуществляют их захват из крови. Снижение уровня холестерина может быть связано также с тем, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы подавляют синтез в печени ЛПОНП, что приводит к снижению образования ЛПНП.

Описаны и антиатерогенные эффекты статинов, не зависящие от основного механизма их действия: влияние на эндотелий (сохранение/восстановление барьерной функции эндотелия; сосудорасширяющий эффект за счет стимуляции NO-синтазы), антитромботический эффект (снижение агрегации тромбоцитов и увеличение фибринолиза), противовоспалительное действие, уменьшение пролиферации гладкомышечных клеток, стабилизация липидного ядра и фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки [28–37]. Таким образом, препараты данной группы могут влиять на стабильность бляшки, предотвращая процесс, лежащий в основе развития острых коронарных катастроф.

Все это подчеркивает необходимость адекватного вмешательства в течение атеросклеротического процесса у больных СД 2 типа с целью первичной и вторичной профилактики ИБС и ее осложнений.

**Целью настоящей работы** явилась оценка эффективности и безопасности применения нового генерика аторвастатина – препарата Тулип (ЛЕК, Словения), у больных СД 2 типа и дислипидемией.

## Материалы и методы исследования

В открытое проспективное контролируемое исследование эффекта препарата Тулип были включены 20 пациентов – 10 мужчин и 10 женщин с СД 2 типа (длительность заболевания – от 2 до 15 лет; средний возраст больных –  $59,1 \pm 2,3$  лет), не получавшие ранее терапию липидснижающими препаратами; 95% пациентов данной группы страдали ИБС, 90% – артериальной гипертензией.

Для сравнения была выбрана группа пациентов ( $n=20$ ), сопоставимая по демографическим характеристикам, также не получавшая ранее терапию липидснижающими препаратами. Первичной целью лечения в этой группе являлось достижение целевого уровня гликированного гемоглобина ( $HbA1c < 7\%$ ), потребовавшее перевода больных на инсулинотерапию. Артериальная гипертензия была диагностирована у 75% пациентов в данной группе, ИБС – у 70% пациентов.

### *Критерии включения в основную группу:*

Мужчины или женщины старше 18 лет; наличие СД 2 типа (критерии ВОЗ, 1998 г.); доказанная дислипидемия (уровень ЛПНП  $\geq 4,1$  ммоль/л, но  $< 6,5$  ммоль/л, уровень триглицеридов не более 3 ммоль/л); для женщин, способных к деторождению, – использование эффективного двойного метода контрацепции на протяжении исследования; подписание информированного согласия на участие в исследовании.

### *Критерии исключения:*

Пациенты с заболеваниями печени в активной фазе и/или стойким повышением уровня печеночных трансаминаз в 3 раза на верхней границе нормы; вторичный характер гиперлипидемии; наследственные формы гиперлипидемий; хроническая почечная недостаточность; злоупотребление алкоголем; прием лекарственных препаратов, оказывающих влияние на метаболизм статинов; дестабилизация течения ИБС, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности; острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, инсульт (менее 6 мес от начала исследования); сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA; заболевания желудочно-кишечного тракта, наличие которых могло бы влиять на всасывание препарата Тулип; беременность, лактация; известная гиперчувствительность к любому из компонентов препарата Тулип.

Больным основной группы назначали ежедневный однократный прием препарата Тулип в дозе 10 мг (визит 1). Изменение дозы препарата требовалось в тех случаях, когда не удавалось достичь целевых значений ЛПНП ( $\leq 2,6$  ммоль/л) через 4 нед терапии (визит 2); в этом случае дозу препарата увеличивали до 20 мг в день. Общая продолжительность лечения составила 8 нед.

Протокол обследования включал стандартный опрос, осмотр, антропометрическое обследование. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Кетле (отношение массы тела (кг) к росту (м), возведенному в квадрат). Лабораторные исследования проводили в сыворотке венозной крови, взятой утром натощак после 12-часового голодания. Для оценки степени компенсации СД определяли уровни холестерина, ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов, АЛТ, АСТ в сыворотке (визит 1–3). Уровни  $HbA1c$ , холестерина, ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов исследовали и в конце наблюдения (визит 3).

Содержание общего холестерина и триглицеридов определяли ферментативным колориметрическим методом; ЛПНП, ЛПВП – с помощью наборов Aeroset на анализаторе фирмы Abbott. Уровень гликированного гемоглобина определяли турбидиметрическим методом (Roche/Hitachi), уровень АЛТ, АСТ – методом IFCC без пиридоксальфосфата.

Результаты исследования обработаны с помощью пакета прикладных программ «Statistica 5». Данные представлены в виде средних арифметических и стандартных отклонений. Достоверность различий оценивали по критерию Вилкоксона. Уровень значимости считали достоверным при  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

В основной группе за время наблюдения обнаружено снижение уровня ЛПНП ( $p < 0,05$ ). Средний уровень ЛПНП в начале исследования составил  $4,8 \pm 0,5$  ммоль/л, в конце –  $2,38 \pm 0,6$  ммоль/л, т. е. к концу исследования был достигнут целевой уровень данного показателя (табл. 2). Динамика снижения уровня ЛПНП представлена на рис. 1.

Увеличение дозы препарата Тулип до 20 мг/день требовалось 9 пациентам. Все больные этой группы отмечали хорошую переносимость препарата. За 8 нед исследования не было зарегистрировано ни одного нежелательного явления, связанного с приемом препарата Тулип. В группе сравнения, несмотря на достижение нормогликемии (целевой уровень HbA1c был достигнут у 60% пациентов и в среднем составил 7,4%), достоверной динамики анализируемых показателей липидного спектра не было (табл. 3). Тактика отсроченного назначения препаратов из группы статинов у больных СД 2 типа не оправдана. Терапию статинами следует начать одновременно с инсулинотерапией.

К настоящему времени выполнено множество исследований, посвященных липидснижающей терапии, ее влиянию на кардиоваскулярную заболеваемость и прогноз больных СД [38] (табл. 4).

Результаты оценки эффективных доз различных статинов с учетом их безопасности [15, 39] приведены в табл. 5.

В Скандинавском исследовании 4S длительная терапия симвастатином снижала риск коронарных событий у больных ИБС на 55% ( $p = 0,002$ ) при СД и на 32% ( $p = 0,0001$ ) у лиц без диабета. Это явилось первым, основанным на результатах многоцентрового рандомизированного исследования, указанием на то, что снижение общего холестерина и ХС ЛПНП способно улучшить прогноз больных диабетом, страдающих ИБС. Анализ результатов лечения 483 пациентов с уровнем глюкозы плазмы натощак более 7 ммоль/л (современный диагностический критерий СД) и 678 с уровнем глюкозы натощак большим или равным 6,1 ммоль/л также обнаружил преимущество терапии симвастатином [40–42].

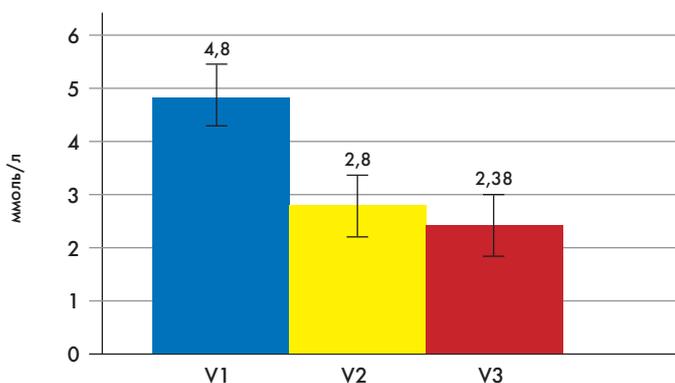


Рис. 1. Динамика уровня ЛПНП у больных СД 2 типа, получавших Тулип

Таблица 2

Динамика биохимических показателей у больных с СД 2 типа, получающих препарат Тулип®			
n=20			
Средний возраст 59,1±2,3 года			
Длительность СД 2 типа 2–15 лет (средняя – 5,1 года)			
	Визит 1	Визит 2	Визит 3
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,3±3,2		28,0±3,4
HbA 1c, %	7,1±0,8		6,9±1,1
Холестерин, ммоль/л	6,7±0,66		4,9±0,7
ЛПНП, ммоль/л	4,8±0,5	2,8±0,7	2,38±0,6
ЛПВП, ммоль/л	1,42±0,3		1,8±0,4
Триглицериды, ммоль/л	1,9±0,8		1,8±0,9

Таблица 3

Динамика биохимических показателей у больных СД 2 типа группы сравнения		
n= 20		
Средний возраст 52,2 ±5,7 года		
Длительность СД 2 типа 5–12 лет (средняя – 4,6 года)		
	Визит 1	Визит 2
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,3±3,7	26,8±4,2
HbA 1c, %	8,5±0,4	7,4±0,3
Холестерин, ммоль/л	6,2±0,2	6,0±0,16
ЛПНП, ммоль/л	3,9±0,98	3,3±0,86
ЛПВП, ммоль/л	1,09±0,23	1,10±0,25
Триглицериды, ммоль/л	2,9±1,9	2,7±1,7

Наиболее значимые результаты по первичной профилактике ИБС посредством применения статинов были представлены в 5-летнем исследовании MRC/BHF Heart Protection Study, проведенным в Великобритании. В нем участвовали 6 тысяч больных СД, две трети которых не имели ИБС. В группе больных СД, получавших симвастатин, частота основных сосудистых событий была достоверно ниже, чем в группе, получавшей плацебо. Особенно впечатляющим был эффект симва-

Таблица 4

Статины, применяемые для профилактики ИБС при СД				
Исследование	Препарат	Число больных	Снижение риска ИБС, %	
			Общее	при СД
AFCAPS/ТехCAPS	Ловастатин	155	37	43
ASCOT-LLA	Аторвастатин	2532	44	16
CARE	Правастатин	586	23	25
4S	Симвастатин	202	32	55
LIPID	Правастатин	782	25	19
4S Reanalysis	Симвастатин	483	32	42
HPS	Симвастатин	5963	20	22
GREACE	Аторвастатин	313	51	58

Таблица 5

Стандартные дозы препаратов, приводящие к достоверному снижению уровня ХС-ЛПНП		
Препарат	Доза, мг/день	Снижение ЛПНП, %
Аторвастатин	10*	39
Ловастатин	40*	41
Правастатин	40*	34
Симвастатин	20–40*	35–41
Флувастатин	48–80	25–35
Розувастатин	5–10**	39–45

\* Возможно увеличение дозы до 80 мг; при каждом увеличении дозы в 2 раза возможно снижение уровня ЛПНП на 6%.

\*\* Возможно увеличение дозы до 40 мг.

Таблица 6

Частота развития основных сосудистых событий у больных СД			
Анамнез	Симвастатин (n=2978)	Плацебо (n=2985)	Относительное уменьшение в группе симвастатина в сравнении с группой плацебо
Без ИБС	13,8	18,6	28
С ИБС	33,4	37,8	16
Все больные СД	20,2	25,1	22

тина (ежедневный прием 40 мг) в группе больных СД без ИБС, где частота основных сосудистых событий снизилась на 28% ( $p < 0,0001$ ) по сравнению с контрольной группой [43] (табл. 6). Тем самым была убедительно подтверждена правильность концепции об отношении СД к состояниям-эквивалентам ИБС. У 9 из 10 пациентов с СД прием 40 мг симвастатина в день приводил к достижению целевого уровня ЛПНП (ниже 3 ммоль/л) уже через 4 мес. Следует подчеркнуть и безопасность использования симвастатина в данной дозировке, доказанную в данном исследовании.

Заслуживает внимания и исследование CARDS, включившее 2838 больных СД 2 типа с относительно низким уровнем ХС-ЛПНП (максимальный предел включения 4,14 ммоль/л). В этом исследовании сравнивали результаты лечения аторвастатином в дозе 10 мг/сут и плацебо. У включенных в исследование больных не было заболеваний коронарных, мозговых или периферических сосудов, но имелся по крайней мере один из следующих признаков высокого риска: гипертония, ретинопатия, альбуминурия, курение. Длительность наблюдения в каждой группе больных составила около 4 лет. Данное исследование было прекращено почти за 2 года до намеченного срока в связи с явными преимуществами терапии аторвастатином. Первичная конечная точка в исследовании CARDS включала наступление одного из следующих событий: острой смерти от коронарной болезни сердца, нефатального инфаркта миокарда,

госпитализации из-за нестабильной стенокардии, коронарной реваскуляризации или инсульта, реанимации после остановки сердца.

Применение аторвастатина сопровождалось достоверным уменьшением частоты возникновения первичной конечной точки на 37%, причем это уменьшение было одинаковым в подгруппах больных с исходным ХС-ЛПНП выше и ниже среднего уровня 3,06 ммоль/л. Результаты в группе аторвастатина оказались достоверно лучшими в отношении таких компонентов первичной конечной точки, как острые коронарные события (уменьшение риска на 36%) и инсульта (уменьшение риска на 48%), реваскуляризации миокарда (на 31%) [44].

Целью рандомизированного исследования Steno-2 было изучение влияния интенсивного многофакторного вмешательства у пациентов с СД 2 типа с микроальбуминурией. У этих пациентов (n=80) в течение 7,8 года (в среднем) поддерживались целевые уровни гликемии (HbA1c < 6,5%), АД (ниже 130/80 мм рт. ст.), общего холестерина (ниже 4,5 ммоль/л), триглицеридов (ниже 1,7 ммоль/л). Терапия статинами привела не только к абсолютному снижению риска микрососудистых осложнений, но и к достоверному значительному снижению абсолютного риска развития сердечно-сосудистых событий на 20%. Большое внимание в данном исследовании было уделено необходимости нефармакологических вмешательств (правильному питанию, регулярным физическим нагрузкам, отказу от курения). Однако однозначный ответ на вопрос о том, исключение какого из этих факторов определило улучшение прогноза для больных СД, получено не было [45].

Очевидно, что внедрение многофакторной стратегии в рутинную клиническую практику – непростой, но наиболее эффективный путь. Такое вмешательство требует высокой квалификации врача, больших временных затрат, мотивации и обучения пациентов. Тем не менее результаты исследования Steno-2 наглядно продемонстрировали значительные преимущества многофакторного подхода для снижения сердечно-сосудистого риска у больных СД.

## Выводы

1. Генерик аторвастатина Тулип® Лек, Словения, является эффективным препаратом с высоким уровнем безопасности для лечения дислипидемии у пациентов с СД 2 типа.
2. Улучшение гликемического профиля у больных СД 2 типа не сопровождается спонтанной нормализацией липидного спектра и требует медикаментозной коррекции нарушений липидного обмена.
3. Хорошая переносимость препарата и высокий комплаенс пациентов, а также выгодное соотношение «стоимость/эффективность» позволяет рекомендовать генерик аторвастатина Тулип® как один из препаратов выбора среди гиполипидемических средств.

## Литература

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H Global Prevalence of Diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-1053
2. Rosenbloom AL, Joe JR et al. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care*. 1999 Feb;22(2):345-54
3. Rosenbloom AL Increasing incidence of type 2 diabetes in children and adolescents: treatment considerations. *Paediatr Drugs*. 2002;4:209-21
4. Kaufman FR. Type 2 diabetes mellitus in children and youth: a new epidemic. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002 May;15 Suppl 2:737-44
5. Soltesz G. Diabetes in the young: a paediatric and epidemiological perspective. *Diabetologia*. 2003 Apr;46(4):447-54
6. Kraus H. The St Vincent Declaration: Diabetes Care and Research in Europe. Geneva, WHO, 1992
7. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002;287: 2570-81
8. Wilson JD ed. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th ed. Philadelphia WB Saunders; 1998
9. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH: Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 141:421-431, 2004
10. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR, for the U.K. Prospective Diabetes Study Group: Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: UKPDS 23. *BMJ* 316 : 823-828, 1998
11. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321:405-412, 2000
12. Holman R. The UKPDS: implications for the dyslipidaemic patient. *Acta Diabetol*. 2001; 38 Suppl 1:S9-14.
13. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabet Care* 1993; 16: 434-44.
14. The Expert Panel. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. *Circulation* 2002; 106: 3143-21.
15. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 110:227-239, 2004
16. American Diabetes Association: Management of dyslipidemia in adults with diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 26 (Suppl. 1):S83-S86, 2003
17. Dyslipidemia Management in Adults With Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: S68-71.
18. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: S4-S6.
19. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 28 (Suppl. 1):S4-S36, 2005
20. Reaven GM, Chen Y-DI, Jeppesen J, Maheux P, Krauss RM. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense, low density lipoprotein particles. *J Clin Invest* 1993;92: 141-6.
21. Krauss RM. Heterogeneity of plasma low-density lipoproteins and atherosclerosis risk. *Curr Opin Lipidol*. 1994, 5:339-349
22. Austin MA, Edwards KL. Small, dense low density lipoproteins, the insulin resistance syndrome and noninsulin-dependent diabetes. *Curr Opin Lipidol* 1996;7: 167-71
23. Krauss RM. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Jun;27(6):1496-504
24. Haffner SM, Mykkanen L, Festa A, Burke JP, Stern MP: Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation* 101:975-980, 2000
25. Garvey WT, Kwon S, Zheng D, Shaughnessy S, Wallace P, Hutto A, Pugh K, Jenkins AJ, Klein RL, Liao Y: Effects of insulin resistance and type 2 diabetes on lipoprotein subclass particle size and concentration determined by nuclear magnetic resonance. *Diabetes* 52:453-462, 2003
26. Farnier M, Davignon J. Current and future treatment of hyperlipidemia: the role of statins. *Am J Cardiol* 1998; 82: 3J-10J.
27. Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML 236B, ML 236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinum*. *J Antibiot* 1976; 29: 13246-48.
28. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation*. 1997; 95: 1126-1131
29. Rosenson R. Non-lipid-lowering effects of statins on atherosclerosis. *Curr Cardiol Rep* 1999; 1: 225-32.
30. Marchesi S, Lupattelli G, Siepi D, et al. Short-term atorvastatin treatment improves endothelial function in hypercholesterolemic women. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000; 36: 617-621
31. Tan KCB, Chow WS, Tam VH, et al. Atorvastatin lowers C-reactive protein and improves endothelium-dependent vasodilatation in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 563-568.
32. Feron O, Dessy C, Desager JP, et al. Hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibition promotes endothelial nitric oxide synthase activation through a decrease in caveolin abundance. *Circulation*. 2001; 103: 113-118.
33. Romano M, Mezzetti A, Marulli C, et al. Fluvastatin reduces soluble P-selectin and ICAM-1 levels in hypercholesterolemic patients: role of nitric oxide. *J Invest Med*. 2000; 48: 183-189.
34. Aviram M, Hussein O, Rosenblat M, et al. Interactions of platelets, macrophages, and lipoproteins in hypercholesterolemia: antiatherogenic effects of HMG-CoA reductase inhibitor therapy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998; 31: 39-45.
35. Jialal I, Stein D, Balis D, et al. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation*. 2001; 103: 1933-1935
36. Joukhadar C, Klein N, Prinz M, et al. Similar effects of atorvastatin, simvastatin and pravastatin on thrombogenic and inflammatory parameters in patients with hypercholesterolemia. *Thromb Haemost*. 2001; 85: 47-51.
37. Wiklund O, Mattsson-Hult n L, Hurt-Camejo E, et al. Effects of simvastatin and atorvastatin on inflammation markers in plasma. *J Intern Med*. 2002; 251: 338-347
38. Cheung BM, Launder IJ, Lau CP, Kumana CR. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57: 640-51
39. Grundy SM, Howard B, Smith SJr et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: executive summary: conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. *Circulation* 2002; 105: 2231-9.
40. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Diabetes Care* 1997;20: 614-20.
41. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, Boccuzzi SJ, Musliner TA, Pedersen TR, et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian simvastatin survival study. *Arch Intern Med* 1999;159: 2661-7.
42. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Lancet* 1994;344: 1383-9
43. Collins R, Armitage J, Parish S et al. The Heart Protection Study Collaborative Group: 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.
44. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. The CARDS Investigators: 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: 685-96.
45. Gaede P, Vedel P. Et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. : *N Engl J Med*. 2003 Jan 30; 348(5):383-93.