

**UNIVERSITATEA DE VEST “VASILE GOLDIȘ” ARAD  
FACULTATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE ȘI MEDICINĂ  
DENTARĂ**



**REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT**

**STUDIU COMPARATIV PRIVIND EFICACITATEA ȘI  
TOLERABILITATEA UNOR HIPOLIPEMIANTE ÎN  
SINDROMUL METABOLIC**

**Conducător științific:  
Prof. univ. dr. MARIA PUȘCHIȚĂ**

**Doctorand:  
LIȚA (GLIGOR) LAVINIA CODRUȚA**

**ARAD  
2013**

## CUPRINS

INTRODUCERE.....	3
CERCETĂRI PERSONALE.....	3
OBIECTIVE URMĂRITE.....	3
MATERIAL ȘI METODE.....	4
METODE DE ANALIZĂ STATISTICĂ.....	5
REZULTATE .....	6
I. Evaluarea eficacității și tolerabilității unor hipolipemiente în sindromul metabolic.....	6
I. 1. Evoluția pacienților cu sindrom metabolic sub tratament hipolipemiant .....	6
I. 2. Evoluția pacienților cu sindrom metabolic în funcție de tipul tratamentului hipolipemiant (statine și/sau fibrați).....	8
I. 3. Evoluția pacienților cu sindrom metabolic în funcție de tipul statinelor utilizate.....	10
II. Evidențierea ponderii utilizării hipolipemiantelor în cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Arad în perioada 2006-2010.....	14
CONCLUZII .....	16
SEMNIFICAȚIA TEORETICĂ A LUCRĂRII.VALOAREA PRACTICĂ.....	17
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....	18

## **INTRODUCERE**

Statinele sunt cele mai reușite medicamente cardiovasculare, care au capacitatea de a prelungi viața și de a îmbunătăți calitatea ei. (16) Datorită potențialului lor s-a ajuns la concluzia că “statinele sunt în ateroscleroză ceea ce penicilina a fost în bolile infecțioase”, ele fiind denumite și “penicilinele inimii” cu referire la eficacitatea și proveniența primelor statine.(12)

Necesitatea unor medicamente eficiente care să scadă colesterolul sanguin a fost evidențiată pentru prima dată în proiectul Framingham (8) care a arătat că, în timp ce concentrațiile sanguine crescute de HDL-C protejează față de boala arterială coronariană, LDL-C predispune la aceasta.

Statinele sunt cele mai eficiente medicamente hipocolesterolemiante, acționând selectiv pe HMG-CoA reductaza, enzima cheie în sinteza colesterolului; ele scad LDL-C cu 20-40%, trigliceridele - cu 10-20% și cresc HDL-C cu 5-10%. Independent de acțiunea lor hipolipemiantă, statinele au și acțiuni pleiotrope, benefice influențând funcția endotelială, stabilizarea plăcii de aterom, angiogeneza, citoprotecția vasculară și având efecte antioxidante, antiinflamatorii, imunomodulatorii și antitrombotice. (10)

Fibrații (gemfibrozilul, fenofibratul și bezafibratul) îmbunătățesc metabolismul trigliceridelor și consecutiv cresc nivelele de HDL, restabilesc mărimea particulelor de LDL și scad mărimea lipemiei postprandiale, inhibă mecanismele implicate în disfuncția endotelială, ca de exemplu generarea speciilor reactive de oxigen și activarea mediatorilor inflamației. (9)

Sindromul metabolic este o constelație de factori de risc cardiovasculari care include dislipidemia aterogenă, hipertensiunea arterială, obezitatea abdominală și intoleranța la glucoză. Noțiunea de sindrom metabolic a evoluat de-a lungul anilor, dar, o dată cu recunoașterea faptului că obezitatea a devenit o problemă globală de sănătate a crescut dramatic și interesul pentru acest sindrom și pentru evoluția sa conceptuală.

Datorită incidenței crescute a sindromului metabolic și datorită utilizării frecvente a hipolipemiantelor în terapie ne-am propus studiul eficacității și tolerabilității acestor medicamente în sindromul metabolic.

## **CERCETĂRI PERSONALE**

### **OBIECTIVE URMĂRITE**

Consultând literatura de specialitate am găsit relativ puține lucrări care să abordeze în mod concret problema utilizării hipolipemiantelor în tratamentul acestui sindrom. Am considerat important și util pentru practica clinică să fie studiat și acest aspect, deși etiologia și evaluarea sindromului metabolic sunt încă în dezbatere.

Pentru precizarea unor aspecte privind utilizarea hipolipemiantelor și îndeosebi a statinelor în tratamentul sindromului metabolic am urmărit:

- Evaluarea eficacității și tolerabilității unor hipolipemiente la pacienți cu diagnostic de sindrom metabolic
- Evidențierea ponderii utilizării hipolipemiantelor în practica clinică

## MATERIAL ȘI METODE

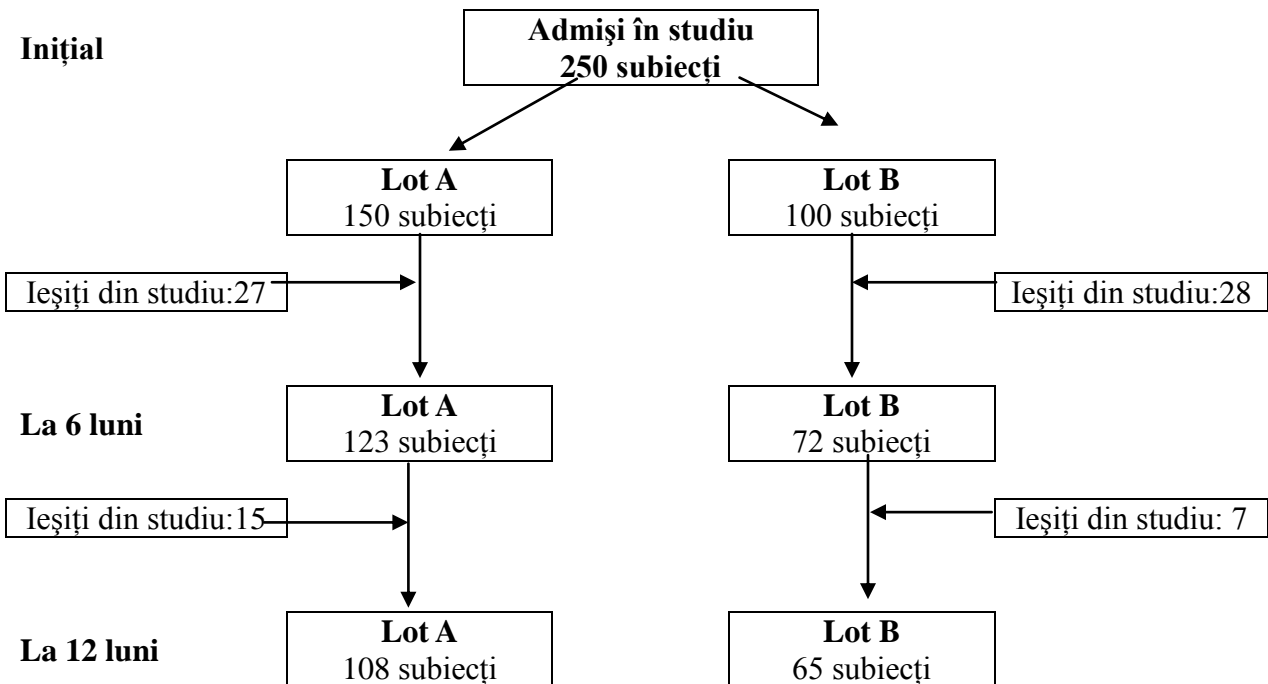
❖ Pentru evaluarea eficacității și tolerabilității terapiei hipolipemiente, am luat în studiu 173 pacienți cu sindrom metabolic, din care 108 cu tratament hipolipemiant și 65 fără acest tip de tratament. Pacienților li s-a cerut consimțământul informat pentru introducerea în studiu, eliminându-se astfel generarea de probleme de natură etică sau deontologică. Criteriul de includere a fost existența sindromului metabolic fără tratament hipolipemiant anterior.

Am efectuat un studiu prospectiv pe o perioadă de un an (01.01.2010-01.01.2011), pacienții fiind evaluați la introducerea în studiu, la 6 luni și la 12 luni.

Inițial au fost incluși în studiu 250 pacienți, împărțiți în două loturi:

- Lotul A – la care obiectivul a fost evaluarea efectelor modificării stilului de viață și ale tratamentului hipolipemiant (statine și/sau fibrați)
- Lotul B – la care s-au urmărit efectele modificării stilului de viață, fără tratament hipolipemiant.

Pe parcursul perioadei urmărite, 77 subiecți au părăsit studiul din diferite motive (renunțare, mutare în altă localitate etc.), în final rămânând în studiu 173 subiecți, din care 108 în lotul A și 65 în lotul B:



La fiecare pacient s-a întocmit o fișă de studiu în care s-au consemnat următoarele variabile: sexul, vârsta, mediul de proveniență, statusul ponderal (IMC), circumferința abdominală, glicemia à jeun, profilul lipidic (colesterol total, HDL-C, LDL-C, trigliceride) și tensiunea arterială.

Determinarea glicemiei s-a făcut prin metoda enzimatică glucozo-oxidazică.

Dozarea colesterolului, trigliceridelor și determinarea HDL-C s-au făcut prin metode enzimatiche, iar calcularea LDL-C s-a făcut cu ajutorul formulei Friedewald.

Pentru identificarea și evaluarea leziunilor aterosclerotice ale arterelor carotide s-a măsurat indicele de grosime intimă-medie (IMT – „Intima-Media Thickness”) carotidian prin examen ultrasonografic, cu ajutorul unui ecograf Siemens ACUSON X 300, cu sistem de operare B-mode de înaltă rezoluție și cu transducer liniar cu frecvența de 10 MHz.

Pentru aprecierea riscului cardiovascular am utilizat scorul Framingham și indicele SCORE.

❖ Pentru evidențierea ponderii utilizării hipolipemiantelor în practica clinică am efectuat un studiu retrospectiv, care a cuprins analiza epidemiologică a tuturor cazurilor internate în Secția Cardiologie II a Spitalului Clinic Județean de Urgență Arad, în perioada 1 ianuarie 2006 – 31 decembrie 2010, care au urmat un tratament cu hipolipemiente. Studiul s-a bazat pe analiza tuturor datelor cuprinse în foile de observație a acestor pacienți, din momentul internării și până la externarea din spital.

Parametrii analizați au inclus: tipul hipolipemiantelor, sexul, vârsta, statusul ponderal și mediul de proveniență.

## **METODE DE ANALIZĂ STATISTICĂ**

Analiza statistică s-a făcut cu ajutorul aplicației EPIINFO, versiunea 6.0, program al Centrului de Control și Prevenție a Bolii - CDC (“Center of Disease Control and Prevention”) din Atlanta și OMS („Organizația Mondială a Sănătății), adaptat prelucrărilor din statistica medicală. S-au calculat medii ale parametrilor, intervale de frecvențe, deviații standard, teste de semnificație statistică prin metoda Student (testul t) și  $\chi^2$ . Nivelul minim de semnificație statistică a fost considerat a fi  $p < 0,05$ . Sensibilitatea la schimbare (“sensitivity to change”), s-a evaluat prin calculul mărimii efectului (“Effect Size” – ES).

## REZULTATE

### I. EVALUAREA EFICACITĂȚII ȘI TOLERABILITĂȚII UNOR HIPOLIPEMIANTE ÎN SINDROMUL METABOLIC

#### I.1. EVOLUȚIA PACIENȚILOR CU SINDROM METABOLIC SUB TRATAMENT HIPOLIPEMIANT

În privința evoluției statusului ponderal nu au fost diferențe semnificative între lotul tratat cu hipolipemiante și stil de viață modificat (lot A) și cel doar cu modificarea stilului de viață (lot B) ( $p=0,324$ ), iar circumferința abdominală a revenit la limite de normalitate la aproximativ 25% dintre pacienții ambelor loturi ( $p > 0,05$ ).

Evoluția profilului lipidic, ca și a celui glicemic a fost favorabilă la ambele loturi studiate, dar cu rezultate mai bune la lotul tratat cu hipolipemiante.

Procentul pacienților cu valori ale TA peste 130/85 mmHg a avut un trend descrescător la ambele loturi ( $p < 0,001$ ).

Examenul ultrasonografic carotidian, efectuat inițial și la 12 luni, la 55 pacienți din lotul A și la 32 pacienți din lotul B a evidențiat o scădere a gradului I al raportului de grosime al IMT de la 18,2% la 10,9% la lotul A și de la 18,8% la 12,5% la lotul B, iar gradul II al raportului a rămas neschimbat la lotul A și a crescut la lotul B (Fig. 12).

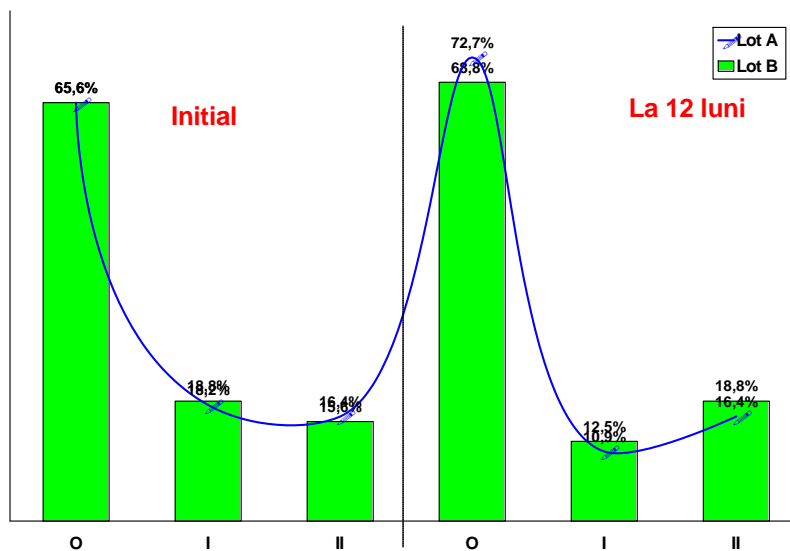


Fig. 12 - Distribuția cazurilor în funcție de raportul de grosime intimă/medie a carotidei (IMT) – comparativ lotul A – lotul B

Reducerea scorului Framingham a fost 1,2 ori mai mare la lotul tratat cu hipolipemiante (lotul A) față de cel care nu a beneficiat de acest tratament (lotul B) ( $ES = -2,14$  versus  $ES = 0,90$ ) ( $p < 0,05$ ).

Trendul descrescător al indicelui SCORE indică un efect bun al tratamentului hipolipemiant asupra reducerii riscului cardiovascular ( $ES = -1,76$ ).

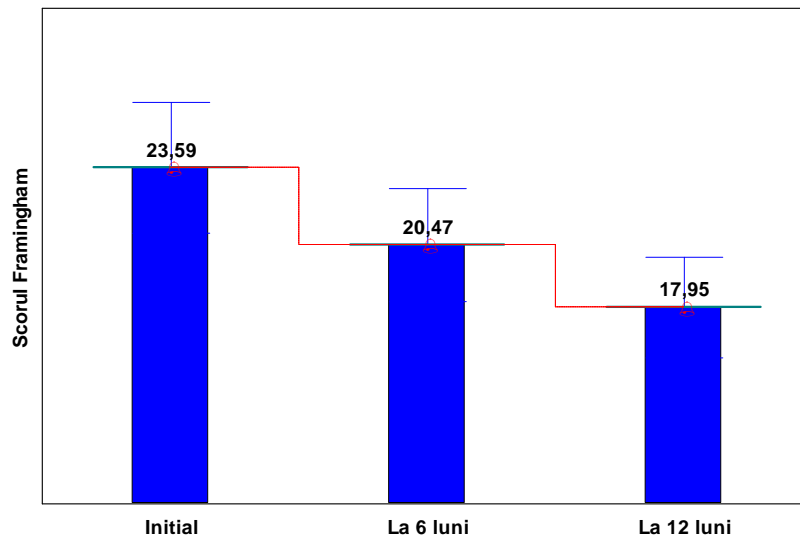


Fig. 13 - Evoluția scorului Framingham la pacienții lotului A

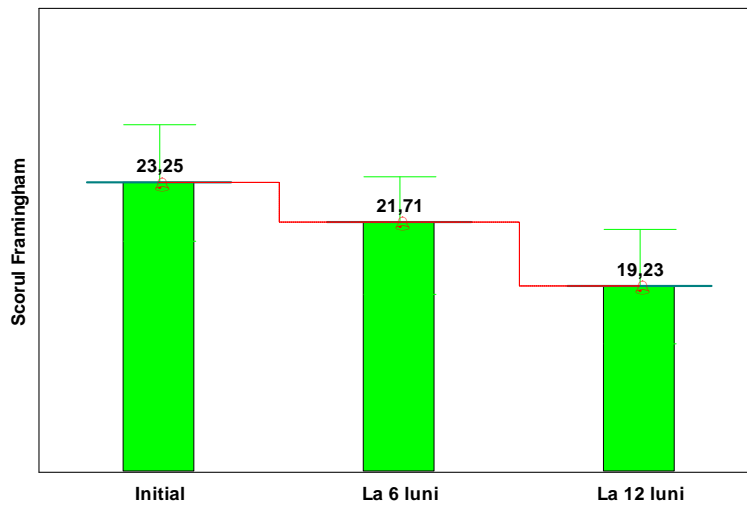


Fig. 14 - Evoluția scorului Framingham la pacienții lotului B

## **I.2. EVOLUȚIA PACIENȚILOR CU SINDROM METABOLIC ÎN FUNCȚIE DE TIPUL TRATAMENTULUI HIPOLIPEMIANT (STATINE ȘI/SAU FIBRAȚI)**

Pentru a vedea dacă pacienții cu sindrom metabolic pot beneficia mai bine de tratamentul de scădere a lipidelor realizat cu statine și/sau fibrați, lotul de 108 pacienți care a urmat tratament hipolipemiant, a fost subîmpărțit în 3 loturi, după cum urmează:

- 65 pacienți (60,19%) au fost tratați exclusiv cu statine
- 26 pacienți (24,07%) au fost tratați exclusiv cu fibrați
- 17 pacienți (15,74%) au fost tratați cu asocierea statine și fibrați

S-au luat în calcul doar evaluările inițiale și cele finale, de la 12 luni.

S-a constatat că terapia combinată statine-fibrați a fost semnificativ mai eficace decât monoterapia cu statine sau cu fibrați în ceea ce privește prevalența valorilor colesterolului > 200 mg/dl ( $p = 0,051$  față de lotul tratat cu statine și  $p = 0,004$  față de lotul tratat cu fibrați) și procentul pacienților la care HDL-C a revenit la valori normale ( $p = 0,042$ ). (Tabel 23)

Tabel 23 - Evoluția profilului lipidic la pacienții tratați cu hipolipemiente

Profil lipidic	Inițial		La 12 luni	
	Nr.	%	Nr.	%
<b>Lot statine</b>				
Colesterol total > 200 mg/dl	43	66,2	25	38,5
HDL-C < LN*	32	49,2	20	30,8
LDL-C >100 mg/dl	33	50,8	19	29,2
TG >150 mg/dl	44	67,7	24	36,9
<b>Lot fibrați</b>				
Colesterol total > 200 mg/dl	17	65,4	11	42,3
HDL-C < LN*	12	46,2	8	30,8
LDL-C >100 mg/dl	13	50,0	8	30,8
TG >150 mg/dl	18	69,2	9	34,6
<b>Lot statine + fibrați</b>				
Colesterol total > 200 mg/dl	11	64,7	6	35,3
HDL-C < LN*	8	47,1	4	23,5
LDL-C >100 mg/dl	9	52,9	4	23,5
TG >150 mg/dl	11	64,7	5	29,5

\*LN=40 mg/dl la bărbați și 50 mg/dl la femei

Examenul ultrasonografic carotidian a fost efectuat la 55 pacienți dintre care: 33 pacienți din lotul tratat cu statine, 14 pacienți din lotul tratat cu fibrați și 8 pacienți din lotul tratat cu asocierea statine - fibrați. Gradul I al raportul de grosime intimă/medie a carotidei a scăzut la lotul tratat cu statine de la 18,2% la 12,1%, la lotul tratat cu fibrați de la 21,4% la 14,3%, iar la lotul tratat cu asocierea statine și fibrați, de la 12,5% la 0%. (Fig. 20)



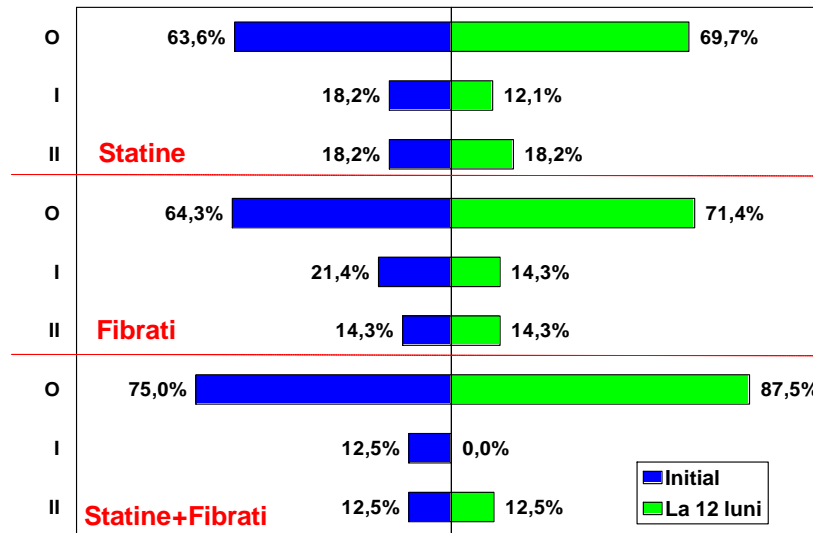


Fig. 20 - Distribuția cazurilor în funcție de raportul de grosime intimă/medie a carotidei (IMT)

În urma analizării evoluției scorului de risc Framingham la pacienții tratați cu hipolipemiante s-a constatat că cel mai bun efect asupra acestui scor s-a obținut la lotul de pacienți tratați cu asocierea statine cu fibrati (ES = -0,52), urmat de lotul tratat cu fibrati (ES = -2,36) și de cel tratat cu statine (ES = -2,07). (Fig. 22)

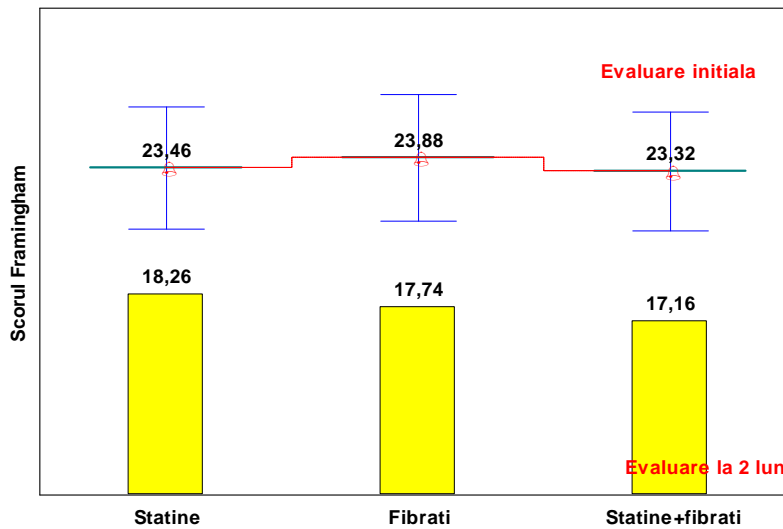


Fig. 22 - Evoluția scorului Framingham la pacienții tratați cu hipolipemiante

În cazul evoluției indicelui SCORE la pacienții tratați cu hipolipemiante, cel mai puternic efect a fost în lotul tratat cu asocierea statine - fibrati (ES = -2,58). (Fig. 23)

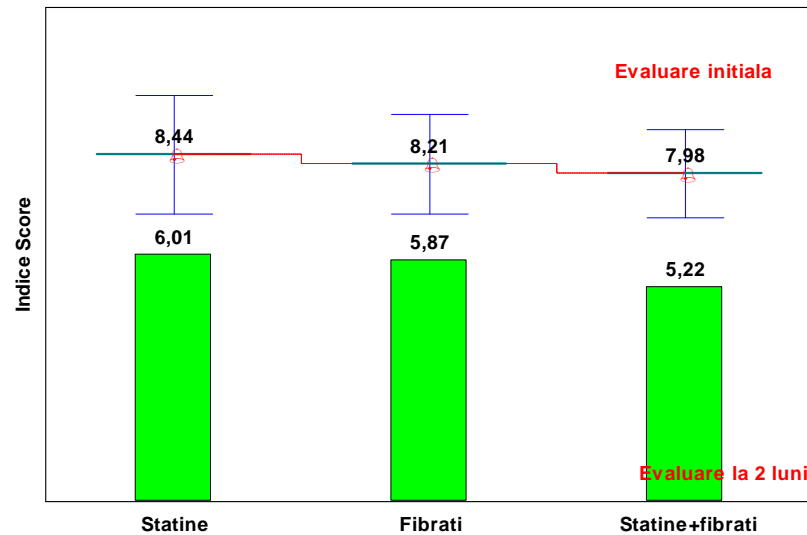
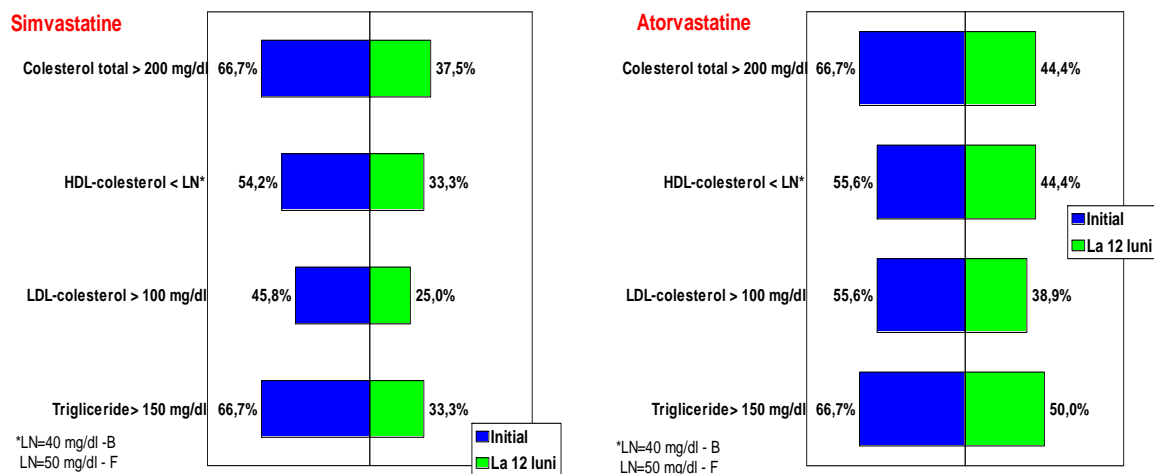


Fig. 23 - Evoluția indicelui SCORE la pacienții tratați cu hipolipemiante

### I.3. EVOLUTIA PACIENȚILOR CU SINDROM METABOLIC ÎN FUNCȚIE DE TIPUL STATINELOR UTILIZATE

Lotul de 65 pacienți tratați cu statine, a fost subîmpărțit în 3 loturi: 24 pacienți tratați exclusiv cu simvastatină, 18 pacienți tratați exclusiv cu atorvastatină și 23 pacienți tratați exclusiv cu rosuvastatină. Am luat în calcul valorile din evaluările inițiale și cele de la 12 luni.

Evoluția profilului lipidic în funcție de tipul de statine este prezentată în Fig. 24.



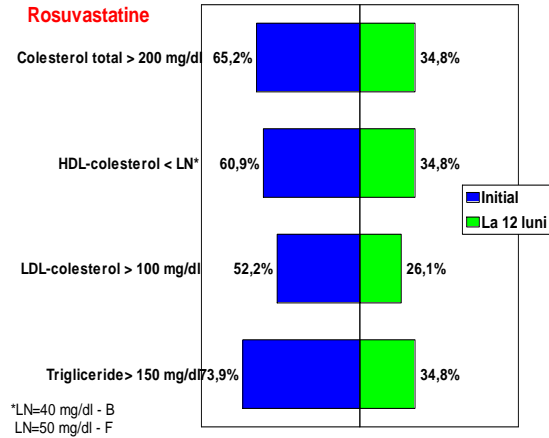


Fig. 24 - Evoluția profilului lipidic în funcție de tipul de statine

Prevalența colesterolului total cu valori mai mari de 200 mg/dl s-a redus după 12 luni la lotul tratat cu simvastatină cu 29,2% și la lotul tratat cu rosuvastatină cu 30,4%, diferența între aceste două loturi și cel tratat cu atorvastatină fiind semnificativă statistic ( $p = 0,031$ ).

Există diferență semnificativă între lotul tratat cu rosuvastatină și celelalte două loturi în privința procentului pacienților la care HDL-C a revenit la valori normale după 12 luni ( $p = 0,042$  față de simvastatină și  $p < 0,001$  față de atorvastatină) precum și în privința reducerii procentului pacienților cu valori crescute ale LDL-C ( $p = 0,027$  față de simvastatină și  $p < 0,001$  față de atorvastatină).

Procentul pacienților cu valori crescute ale trigliceridelor s-a redus după 12 luni la lotul tratat cu simvastatină cu 33,9% și la lotul tratat cu rosuvastatină cu 39,1%, diferența dintre aceste două loturi și cel tratat cu atorvastatină fiind semnificativă statistic ( $p < 0,001$ ).

Examenul ultrasonografic carotidian a fost efectuat la 33 pacienți dintre care câte 12 pacienți din loturile tratate cu simvastatină și rosuvastatină și 9 pacienți din lotul tratat cu atorvastatină. Influența statinelor asupra gradului IMT a fost minimă pe parcursul celor 12 luni. (Fig. 27)

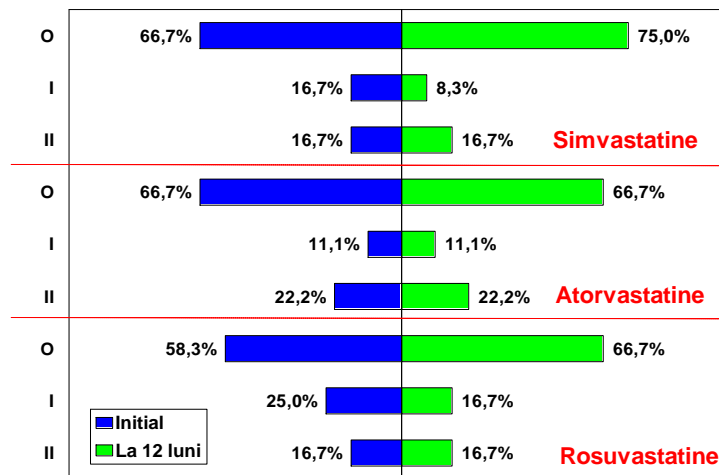


Fig. 27 - Distribuția cazurilor în funcție de raportul de grosime intimă/medie a carotidei (IMT) și tipul de statine

Cel mai bun efect asupra scorului Framingham s-a obținut la lotul tratat cu rosuvastatină (ES = -2,12), urmat de lotul tratat cu simvastatină (ES = -1,46) și cel tratat cu atorvastatină (ES = -1,46), iar cel mai puternic efect asupra indicelui SCORE a fost în lotul tratat cu rosuvastatină. (Fig. 29 și 30)

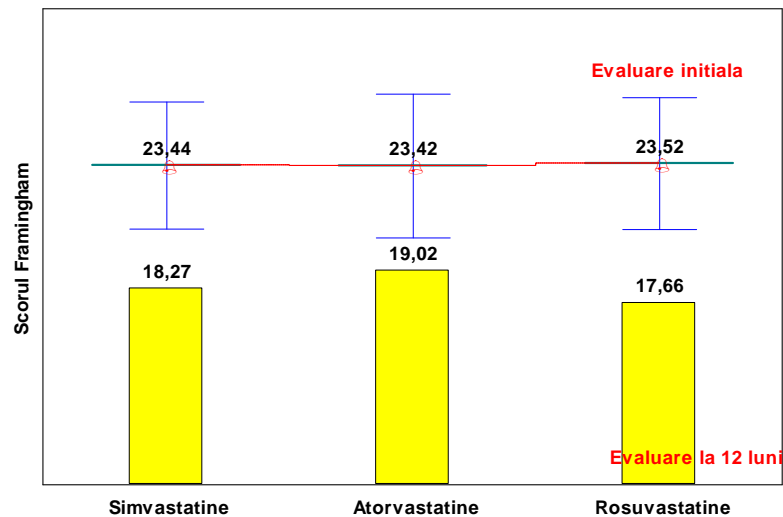


Fig. 29 - Evoluția scorului Framingham în funcție de tipul de statine

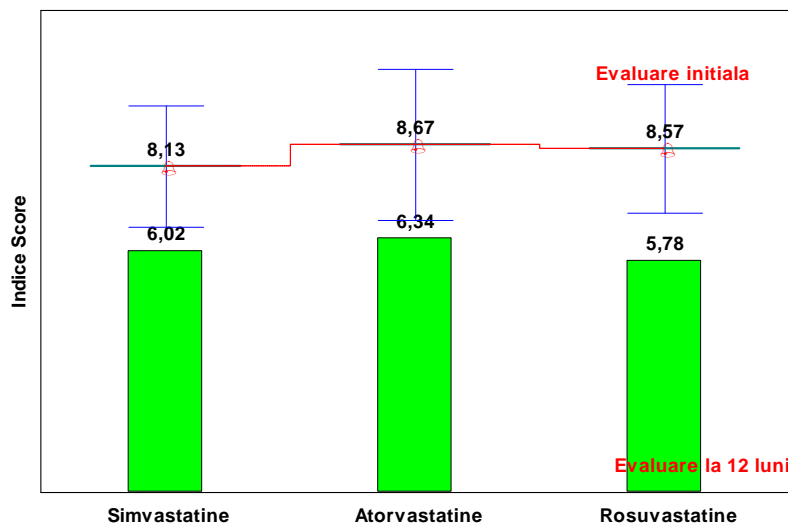


Fig. 30 - Evoluția indicelui Score în funcție de tipul de statine

Rezultatele privind efectele adverse înregistrate în cursul tratamentului cu cele trei tipuri de statine luate în studiu sunt prezentate în Fig. 31 și 32.

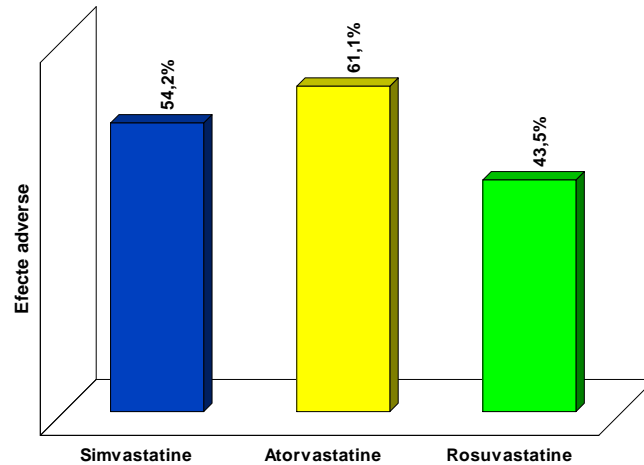


Fig. 31 - Prevalența efectelor adverse în funcție de tipul de statine

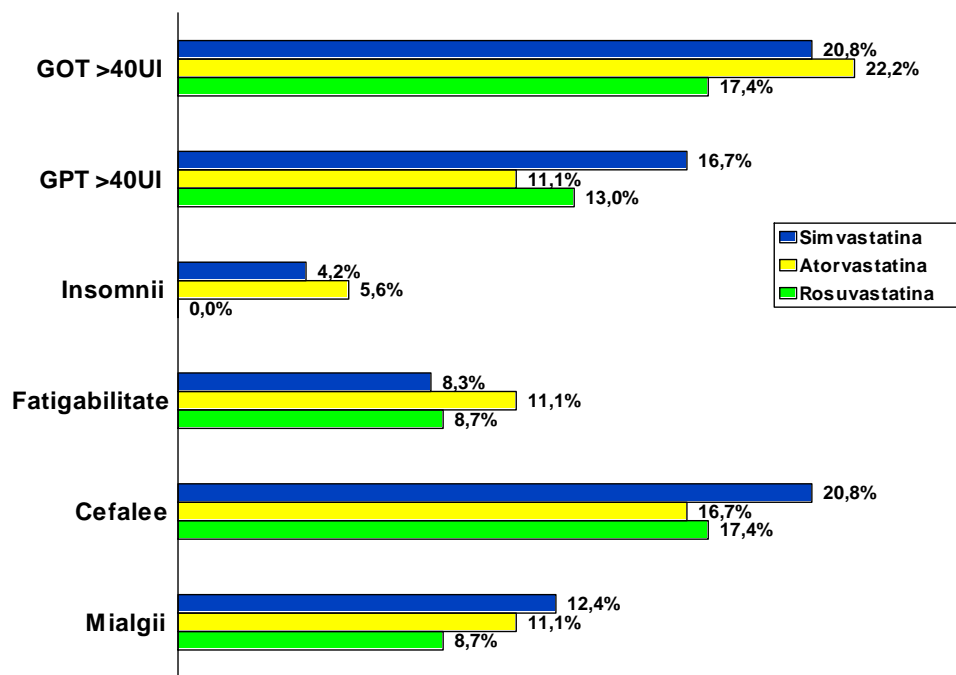


Fig. 32 - Prevalența tipurilor de efecte adverse în funcție de tipul de statine

Prevalența efectelor adverse a fost de 54,2% la lotul tratat cu simvastatină, de 61,1% la cel tratat cu atorvastatină și de 43,5% la lotul tratat cu rosuvastatină. Prevalența efectelor adverse este semnificativ mai mică la lotul tratat cu rosuvastatină decât la cele tratate cu simvastatină ( $p = 0,030$ ) și atorvastatină ( $p < 0,001$ ).

## II. EVIDENȚIEREA PONDERII UTILIZĂRII HIPOLIPEMIANTELOR ÎN CADRUL SPITALULUI CLINIC JUDEȚEAN DE URGENȚĂ ARAD ÎN PERIOADA 2006-2010

În perioada studiată ponderea pacienților tratați cu hipolipemiente, fie pentru sindrom metabolic, fie pentru alte dislipidemii, a avut un trend crescător (de la 10,45% în anul 2006 la 23,16% în anul 2010, ponderea medie fiind de 19,64%). (Fig. 33)

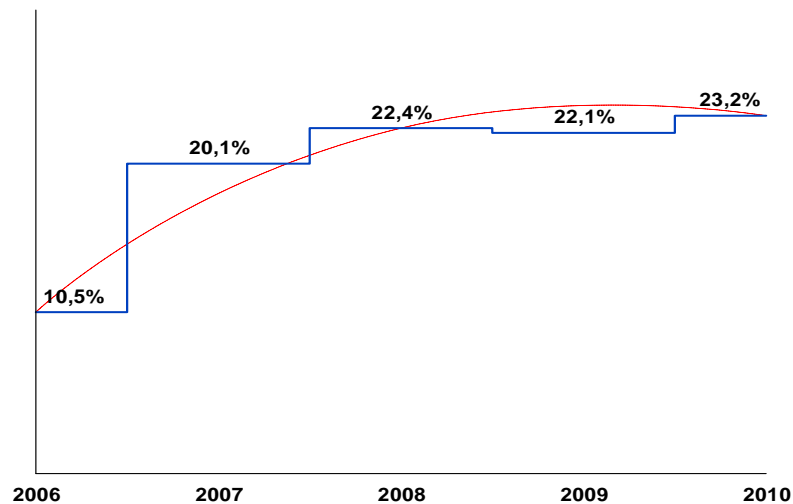


Fig. 33 - Ponderea pacienților cu tratament hipolipemiant din total pacienți internați

Această creștere este în concordanță cu rezultatele unor cercetări efectuate în multe țări europene care au evidențiat o creștere constantă a utilizării statinelor și a altor hipolipemiente. (21) În plus, un studiu care a explorat utilizarea statinelor în nordul Italiei pe o perioadă de 10 ani a raportat o creștere medie anuală a utilizării acestora de 28%. (3)

Cele mai utilizate hipolipemiente au fost statinele (în 99,6% din cazuri), fibrații și asocierea fibrați-statine fiind administrate într-un procent extrem de redus (0,3 și respectiv 0,1%). În ceea ce privește tipul de statină pe primul loc s-a situat simvastatina (47,3%), urmată de atorvastatină (30,1%), rosuvastatină (21,8%) și pravastatină (0,8%). (Fig. 35)

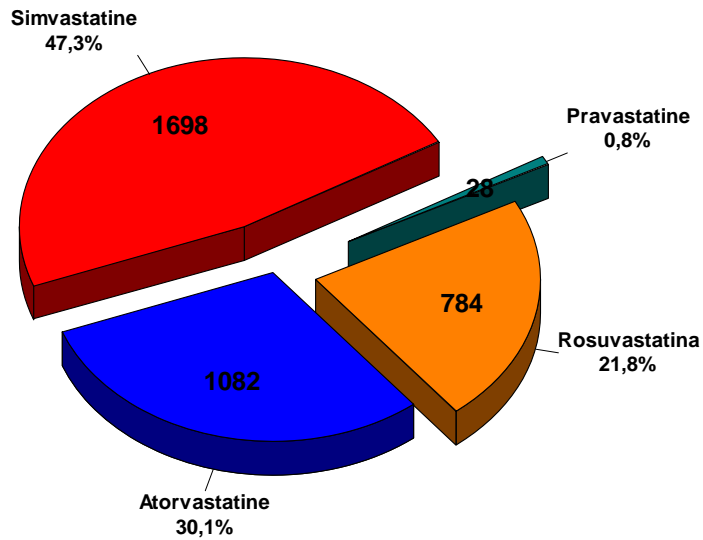


Fig. 35 - Distribuția cazurilor în funcție de tipul de statine

Dintre preparatele de simvastatină s-a utilizat mai ales simvastatină de 20 mg (47,1%), iar la atorvastatină și rosuvastatină sortis de 40 mg (50,7%) și respectiv crestor de 10 mg (94,1%).

Nu au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește distribuția cazurilor tratate cu hipolipemiente în funcție de sex ( $p > 0,05$ ), peste 60% dintre pacienții tratați cu hipolipemiente au avut vârste cuprinse între 51-70 ani; majoritatea au aparținut mediului urban (54,3%), raportul urban/rural fiind de 1,2:1.

## CONCLUZII

- Cercetările întreprinse au urmărit evaluarea eficacității și tolerabilității unor hipolipemiante la pacienți cu diagnosticul de sindrom metabolic precum și evidențierea ponderii utilizării hipolipemiantelor în practica clinică
- Alegerea pacienților cu sindrom metabolic din studiul prospectiv și randomizarea lor au fost optime, neexistând la debut diferențe între loturi în ceea ce privește structura lor și prevalența fumatului și a diabetului zaharat de tip 2
- Terapia hipolipemiantă nu este un substitut, ci un adjuvant al schimbării stilului de viață, care trebuie continuat când se inițiază terapia medicamentoasă
- Combinația statine-fibrați este o opțiune terapeutică care poate fi luată în considerare la pacienții cu dislipidemie aterogenă, inclusiv cu sindrom metabolic, întrucât fiecare hipolipemiant controlează lipidele serice prin mecanisme diferite
- În cazul pacienților tratați cu asocierea statine – fibrați, comparativ cu celelalte două loturi tratate numai cu statine sau numai cu fibrați, s-a redus semnificativ atât procentul pacienților cu parametrii lipidici anormali (colesterol total crescut, HDL-C scăzut, LDL-C crescut, TG crescute), cât și procentul pacienților cu valori crescute ale glicemiei à jeun
- Analiza comparativă a eficacității și tolerabilității celor trei tipuri de statine luate în studiu (rosuvastatină, simvastatina și atorvastatină) a arătat superioritatea rosuvastatinei față de simvastatină și atorvastatină
- Prevalența efectelor adverse a fost semnificativ mai mică la lotul tratat cu rosuvastatină față de celelalte loturi ( $p < 0,001$ ); cele mai frecvente efecte adverse semnalate la cele trei loturi tratate cu statine au fost creșterea enzimelor hepatice GOT și GPT ( $> 40$  UI), cefaleea și mialgiile
- Ponderea pacienților tratați cu hipolipemiante (statine și/sau fibrați) în perioada 2006-2010 în cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Arad a avut un trend crescător, ponderea medie fiind de 19,64%, cele mai utilizate hipolipemiante fiind statinele



## **SEMNIFICAȚIA TEORETICĂ A LUCRĂRII. VALOAREA PRACTICĂ**

Tema are importanță și utilitate pentru practica clinică întrucât sindromul metabolic reprezintă o problemă gravă de sănătate, care contribuie într-o proporție destul de mare la creșterea numărului de cazuri internate în spitale, în condițiile în care costurile medicale ale tratamentului acestui sindrom pot fi substanțiale.

Luând în considerare numărul mare și în continuă creștere al persoanelor afectate de sindromul metabolic și riscul de dezvoltare a bolii cardiovasculare asociat cu acest sindrom este necesară identificarea pacienților care sunt afectați de acest sindrom, pentru elaborarea unei strategii terapeutice adecvate, mai ales la cei cu risc cardiovascular crescut.

În lumina referințelor bibliografice, cercetările de față reprezintă contribuții originale la problema studiată în privința utilizării statinelor în sindromul metabolic și a stabilirii celei mai eficiente dintre ele în acest sindrom. Datele obținute în cazul asocierii hipolipemiantelor cu modificarea stilului de viață ca și în cazul asocierii statine – fibrați completează cu date noi referințele existente în literatura de specialitate.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Abate N., Chandalia M. – *Should all patients with metabolic syndrome be treated with statins?*, Current Diabetes Reports, 2006, 6: 72-76
2. Baltă N. – *Unele considerații asupra denumirii și a conceptului de sindrom metabolic*, Revista Medicală Română, 2010, Vol. LVII, Nr. 3, 154-157
3. Deambrosis P., Saramin C., Terrayyani G. – *Evaluation of the prescription and utilization patterns of statins in an Italian local health unit during the period 1994-2003*, Eur. J. Clin. Pharmacol., 2007, 63: 197-203
4. Després JP, Lemieux I, Bergeron J., et al. – *Abdominal obesity and the metabolic syndrome. Contribution to global cardiometabolic risk*, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2008, 28: 1039-1049
5. Esposito K., Ciotola M., Maiorino MI, Giugliano D. – *Lifestyl approach for type 2 diabetes and metabolic syndrome*, Current Atherosclerosis Reports, 2008, 10: 523-528
6. Gligor L.C., Gligor Ș., Gligor V. – *Actual data regarding rosuvastatin therapy*, Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology, 2009, Vol. XIII, No. 2, 227-231
7. Gómez-Marcos MA, Recio-Rodriguez JI, Patino-Alonso MC, et al. – *Relationsheep between intima-media thickness of the common carotid artery and arterial stiffness in subjects with and without type 2 diabetes: a case-series report*, Cardiovascular Diabetology, 2011, 10:3-8
8. Gordon T., Castelli WP, Hjortland MC, et al. – *High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study*, Am. J. Med., 1977, 62, 5: 707-714
9. Hanefeld C., Bulut-Streich N., Bulut D., Graf C., et al. – *Comparison of endothelial function in patients with metabolic syndrome on bezafibrate or atorvastatin therapy*, 2005, Cardiovascular Drugs and Therapy, 19: 153-155
10. Lablanche JM – *The place of statins in acute coronary accidents*, Therapie, 2003, 58(1): 59-62
11. Ramos F., Baglivo HP, Ramirez AJ, Sanchez R. – *The metabolic syndrome and related cardiovascular risk*, Current Hypertension Reports, 2001, 3: 100-106
12. Roberts WC – *The underused miracle: the statin drugs are to atherosclerosis what penicillin was to infectious disease*, Am. J. Cardiol., 1996, 78: 377-8
13. Rizzo M., Berneis K. – *The clinical relevance of low-density lipoproteins size modulation by statins*, Cardiovasc. Drugs Ther., 2006, 20: 205-217
14. Rizzo M., Berneis K. – *Low-density lipoprotein size and cardiovascular risk assessment*, QJM, 2006, 99: 1-14
15. Rizzo M., Rini GB, Berneis K. – *Effects of statins, fibrates, rosuvastatin, and ezetimibe beyond cholesterol: the modulation of LDL size and subclasses in high-risk patients*, Advances in Therapy, 2007, vol. 24, No. 3, 575-582

16. Shepherd J. – *Who should receive a statin these days? Lessons from recent clinical trials*, Journal of Internal medicine, 2006, 260: 305-319
17. Towne SP, Thara E. – *Do statins reduce events in patients with metabolic syndrome?*, Current Atherosclerosis Reports, 2008, 10: 39-44
18. Vasilescu R. – *Metabolic syndrome in clinical practice: consideration on diagnostic criteria and prevalence*, Ther. Pharm. and Clin. Tox., 2011, vol. XV, 2: 93-97
19. Vasudevan AR, Jones PH – *Effective use of combination lipid therapy*, Curr. Atheroscler. Rep., 2006, 8: 76-84
20. Verges B., Florentin E., Baillot-Rudoni S., Monier S., Petit JM, et al. – *Effects of 20 mg rosuvastatin on VLDL1-, VLDL2-, IDL- and LDL-ApoB kinetics in type 2 diabetes*, Diabetologia, 2008, 51: 1382-1390
21. Walley T., Folino-Gallo P., Stephens P., Van Ganse E. – *Trends in prescribing and utilization of statins and other lipid lowering drugs across Europe 1997-2003*, Br. J. Clin. Pharmacol., 2005, 60: 543-551