

El progreso imparable de las estatinas

J. Sillero E. de Cañete

Como es bien sabido, las estatinas integran una familia de fármacos que se introdujeron inicialmente como un recurso más en la lucha contra las alteraciones del espectro lipoproteico plasmático susceptibles de engendrar daño vascular, en esencia aterosclerosis con sus temibles y reconocidas consecuencias. Tras la aparición de mevastatina y lovastatina, surgieron pronto otra serie de preparados con capacidades similares: pravastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, cerivastatina y rosuvastatina. Todos ellos participan de un mecanismo común para interferir la biosíntesis de colesterol: están dotados de capacidad inhibitoria de la enzima limitante 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA).

En pocos años se convirtieron en el recurso hipocolesterolemia principal, en gracia a la conjunción de una mayor potencia para reducir el tenor plasmático de las lipoproteínas más aterógenas –LDL o de baja densidad–, gran tolerabilidad, con amplio margen entre las dosis terapéuticas y las tóxicas, y resultados positivos en punto a frenar la aterogénesis y sus perversas complicaciones, en forma de cardiopatía coronaria, ictus isquémico, etc. Se les atribuyó incluso capacidad para alcanzar un retroceso de las placas ateromatosas, evidenciado por ejemplo en convincentes estudios de imagen.

Reconocidas todas estas cualidades, resulta lógica la constatación de una limitación considerable en el uso de otros grupos de hipocolesterolemiantes, tales fibratos, niacina, queladores de la reabsorción intestinal de colesterol, etc., que quedaron relegados a una segunda línea terapéutica: para casos de intolerancia o resistencia, cambios de otros componentes lipídicos, tales lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) o triglicéridos, o acaso para una eventual asociación a las estatinas.

Es obvio que no todo en su curso fue un camino de rosas. Asistimos a la constatación de un posible daño hepático y muscular, que aconseja vigilancia al menos inicial de las enzimas correspondientes (transaminasas, creatinquinasa). Ese daño ha sido incluso dramático en el *affaire* de la cerivastatina, con el registro de casos de rhabdomiolisis fulminante y fracaso renal agudo conducentes al éxitus, aparecidos por el uso de altas dosis y asociación a fibratos, y que aconsejaron en todo caso la retirada de este producto del comercio farmacéutico.

Más allá de estos perfiles elementales, nuestro comentario se va a centrar en dos aspectos reveladores del progreso de las estatinas: cambios en la práctica antiaterosclerótica y ampliación considerable, casi espectacular, del espectro de sus indicaciones.

Palabras clave: Estatinas y aterosclerosis. Estatinas e inflamación. Estatinas y demencia. Estatinas y osteoporosis. Estatinas y tumores. Estatinas y litogénesis.

Fecha de recepción: Abril 2005.

Seminario Médico

Año 2005. Volumen 57, N.º 2. Págs. 35-42

I. Con respecto a *estatinas y aterosclerosis*, quizá lo primero que convenga señalar es que el beneficio obtenido en este campo debe ser atribuido no a la sola actividad hipolipemiente de estos fármacos, sino a una capacidad antiaterógena mucho más amplia, que incluye los siguientes puntos (1):

- Estabilización de la placa ateromatosa (perjuicio de las placas frágiles).
- Freno a la formación de nuevas placas oclusivas.
- Actividad regenerativa del endotelio vascular.
- Capacidad antiagregante plaquetaria.
- Inhibición de la expresión de tromboxanos.
- Oposición a la generación de trombos.

La actividad antiinflamatoria de las estatinas tiene mucho que ver con el buen trato de la pared vascular y la oposición al desarrollo de ateromas. En ello insistiremos algo más en párrafos ulteriores, al mencionar otras indicaciones de estos preparados. No podemos empero dejar de recordar aquí el descenso de la proteína C reactiva que su empleo ocasiona (2), aunque se haya comprobado que la conexión entre niveles de colesterol y de PCR es más bien débil. En todo caso, la elevación de este reactante de fase aguda es testigo –y acaso a la vez actor– en la progresión del proceso aterósico hacia fases de franca inestabilidad y amenaza.

Ciñéndonos al concreto tema de los niveles de lipoproteínas aterogénicas, es de resaltar cómo la concentración recomendable de LDL ha ido reduciéndose con el decurso de los años frente a la enfermedad cardíaca coronaria. Recuerdo que no ha mucho nos limitábamos a alcanzar concentraciones no superiores a 150 mg/dl. Este dintel se ha estrechado mucho, en especial cuando se trata poner en práctica lo que se llama prevención secundaria, es decir la protección de pacientes que ya han tenido clínica coronaria (angina o infarto) y por lo tanto son calificados como sujetos de elevado riesgo.

Así se aconsejó en dos estudios de indudable rango: el *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel* americano (3) cuyas recomendaciones se publicaron en *JAMA* en 2001, y el *Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice* acuende el Atlántico, cuyas líneas guía vieron la luz dos años más tarde en *Eur. Heart J.* (4). El objetivo unívocamente recomendado fue conseguir niveles inferiores a 100 mg/dl de LDL en pacientes en alto riesgo para enfermedad coronaria. No quedó ahí el límite a nuestras ambiciones hipolipemiantes. Merece la pena citar a tal propósito el ensayo conocido como *Heart Protection Study (HPS)*, publicado en 2002 por *Lancet* (5) y llevado a cabo sobre 20.536 pacientes afectos de enfermedad cardiovascular reconocida o diabéticos (casi 6.000 de estos últimos, el 90% con DMT2), todos ellos con concentraciones de LDL superiores a 135 mg/dl. El grupo sometido a tratamiento activo recibió 40 mg diarios de simvastatina durante 5 años. La tasa de mortalidad se redujo en éstos por un 12.9% ($p=0.0003$) y la de coronariopatías hasta en un 25% ($p<0.0001$) en comparación con placebo. Los resultados fueron concordantes en el ensayo titulado *Pravastatin and Atorvastatin Evaluation and Infection Trial (PROVE IT)*, publicado en *New England* en 2004 (6). En vista de estos datos, el citado NCEP, en conjunción con la *American Heart Association* y el *American College of Cardiology*, invitaron a adoptar una actitud más agresiva en sujetos de muy alto riesgo coronario, reduciendo el umbral permisible de LDL a niveles inferiores a 70 mg/dl, y manteniendo el objetivo de <100 mg en pacientes con coronariopatía estable (7).

Ahora se ha dado un paso más hacia delante. Aparece en *New England* un trabajo de LAROSA y otros investigadores integrados en el grupo TNT (*Treating to New Targets*) (8). De un gran colectivo de pacientes con coronariopatía estable y niveles

de LDL oscilantes entre 130 y 250 mg/dl, tras conseguir un descenso a menos de 130 mg empleando en abierto atorvastatina a la dosis de 10 mg/día durante 8 semanas, se seleccionan 10,001 para un ensayo aleatorizado con uso de 80 mg vs. 10 mg del preparado, por un plazo de 6 años. El beneficio de los sometidos a terapia intensiva, que consiguió niveles promedios de 77 mg de LDL, se concretaron en una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores (incluyendo muerte por coronariopatía, resucitación tras paro cardíaco, e ictus fatal o no fatal) del orden de un 22%. La mengua de infartos de miocardio fue algo inferior a la de ictus (22% y 25%, respectivamente). No obstante, no se registró reducción de la mortalidad global, porque la mengua de decesos cardiovasculares fue contrarrestada por una elevación de otros tipos de mortalidad (cáncer, accidentes, suicidio), cuyo nexo causal con la terapia estatínica es desde luego discutible. También se incrementó la toxicidad hepática, desde un 0.2 a 1.2%. Pese a todo, queda planteada ya la tendencia (el tiempo dirá si es correcta) hacia una terapia estatínica intensiva tendente a conseguir niveles de LDL inferiores a 70 mg/dl en pacientes con coronariopatía estable.

Hasta aquí el presente de la terapia hipolipemiente; aún ignoramos adónde nos llevará el futuro.

II. El segundo punto digno de comentario concierne a *otras capacidades, y consiguientes indicaciones, de las estatinas*, más allá de la relatada patología cardiovascular: procesos inflamatorios, enfermedad de Alzheimer, osteoporosis, litogénesis biliar...

1. La *actividad antiinflamatoria de estatinas* es un hecho comprobado. En líneas anteriores nos hemos referido a las modificaciones favorables que inducen en un reactante de fase aguda tan sensible como la proteína C reactiva. Se estima que este grupo de fármacos ejerce una actividad antiflogística directa (9), incluso inmunomoduladora (10), habiéndose demostrado la

utilidad práctica de su empleo en afecciones colagénicas de génesis autoinmune, tipo lupus eritematoso sistémico (11) y artritis reumatoide (12), así como en la esclerosis múltiple.

El interferón gamma (IFN- γ), un producto de la activación linfocitaria T, se contempla como molécula mediadora de esta fenomenología, y se acepta a la vez que promueve directamente aterosclerosis. A la postre, no pocos inmunólogos se preguntan si este proceso, considerado hasta ahora degenerativo, no debiera ya ser incluido definitivamente a título de auténtica enfermedad inflamatoria e incluso autoinmune organo-específica (13).

Es posible, empero, que exista un nexo que vincula el control lipídico con el efecto antiinflamatorio-inmune de las estatinas. Examinemos lo que acontece a nivel de la membrana citoplásmica del linfocito T, cuya estimulación depende de la agrupación del receptor y diversos coestimuladores (LFA-1, CD28, CD4, CD40L) insertos en una plataforma lipídica denominada *lipid raft*, que es a la postre la que los mantiene reclutados y aptos para su conexión con el antígeno portado por la célula presentadora (macrófago, célula dendrítica). Ahora bien: si esta plataforma se desintegra por la acción de las estatinas, la conjunción antígeno-receptor no se realiza adecuadamente y la inmunoestimulación se ve frustrada (14).

HANSSON concluye que los efectos *pleiotrópicos* (es decir, no dependientes directamente de la mengua de los niveles de colesterol circulante) de las estatinas dependen probablemente de la capacidad de estos fármacos para inhibir el ácido mevalónico. La biosíntesis de productos subsidiarios a esta molécula no sólo incluye a colesterol, sino también a varios *isoprenoides* intermediarios que utilizan los lípidos para unirse a moléculas de señal intracelular implicadas en la división de las células y presentación de antígenos. Esta vía, efectiva para la inflamación de diversa índole, se vería de este modo frenada por las estatinas.

2. Las estatinas pueden tener cabida entre las medidas destinadas a la *prevención y freno al desarrollo de demencias* en sujetos en riesgo, especialmente en lo que atañe a la más común, la enfermedad de Alzheimer. Hay dos ensayos que deponen en este sentido: uno de WOLOZIN et al. aparecido en *Arch. Neurol.* (15) y otro de JICK et al. publicado en *Lancet* (16).

De acuerdo con los investigadores de los grupos de HALEY (17) y DE VEGA (18), la influencia sobre los depósitos amiloideos de los hipolipemiantes estatínicos puede ser directa, porque tanto lovastatina como simvastatina son capaces de reducir los niveles intra- y extracelulares de los péptidos amiloideos A β 40 y A β 42, tanto in vivo como in vitro (FASSBENDER, en *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*) (19).

Se admite además hoy día que pequeños y repetidos infartos cerebrales isquémicos pueden esmaltar el curso de la enfermedad de Alzheimer, acelerando el deterioro cognitivo en estos pacientes. De este modo, y en forma más indirecta (por su acción beneficiosa sobre la pared arterial), también en empleo puede resultar favorable (20).

3. Merece la pena comentar el papel de las estatinas en el campo de la *osteoporosis*. Se ha puesto en evidencia que este grupo de fármacos se comporta como estimulador específico del promotor BMP-2 (21), una molécula con actividad autocrina proliferativa de los osteoblastos, ya que secretada por estas células va a actuar sobre ellas mismas, con capacidad para estimular su diferenciación y al tiempo incentivar la expresión de proteínas estructurales de la matriz ósea, tales como colágeno tipo I, osteopontina, osteocalcina y sialoproteína ósea. Desde luego, no todas las estatinas exhiben mismo grado de promoción de BMP-2: es prevalente en atorvastatina y cerivastatina, estando en cambio ausente en pravastatina, por su condición de inferior liposolubilidad.

En el terreno experimental, está plenamente demostrada su capacidad para acelerar la osificación. Un test ya clásico en este sen-

tido es la producción ósea acrecida cuando se cultivan explantes de calvario de muridos neonatales en presencia de estatinas, bastando para ello sólo 6 horas de exposición. Igualmente, se ha comprobado la misma actividad in vivo: la inyección subcutánea yuxtaósea de lovastatina o simvastatina ha conseguido unos incrementos del espesor cortical del calvario del orden de 30 a 60% tras 5 días de exposición. A mayor abundamiento, ratas ovariectomizadas y convertidas así en osteoporóticas, sometidas a una u otra de estas estatinas por vía oral, muestran una notable recuperación de la masa ósea trabecular al cabo de 35 días de tratamiento (22).

La comprobación de tales hechos ha inducido a indagar su posible eficacia en el humano, pero aún no tenemos datos concluyentes al respecto: los resultados publicados sobre estudios observacionales entre estatinas y masa ósea, aunque en su mayoría positivos, no son uniformes (23), de manera que se impone un amplio ensayo en el que se utilice la estatina más adecuada, en la posología más correcta y en administración intermitente de preferencia a la terapia ininterrumpida.

4. Constatada la capacidad de las estatinas para interferir la síntesis de colesterol y controlar el crecimiento, pronto se planteó la posibilidad de que este grupo farmacológico estuviera dotado de alguna *potencialidad antitumoral*; así lo insinuaron BUCHWALD et al. (24) en 1992. Las estatinas inhiben la proliferación celular y angiogénesis y promueven apoptosis, propiedades que apoyan este concepto.

La verdad es que en los estudios observacionales acerca de la utilidad preventiva de las estatinas frente al cáncer, los resultados han sido regularmente fallidos, no demostrativos. De ambivalentes pueden calificarse los ensayos caso-control, con hay trabajos que deponen favorablemente (BLAIS et al.) (25), en tanto que otros son decididamente negativos (KAYE et al.) (26). En esta tesitura, se presenta ahora el trabajo de Poynter y su grupo (27), que se re-

fiere de modo selectivo a las *neoplasias colorrectales*. Ya en 1994, el equipo japonés de NARISAWA (28) comunicó la eficacia de simvastatina y pravastatina en la prevención de tumores colónicos inducidos en ratones mediante la aplicación de 1-2-dimetilhidrazina. En la presente comunicación, Poynter analiza los datos de 1953 pacientes afectos de carcinoma colorrectal, en contraste con otra población control comparable de 2015 sujetos sanos, unos y otros procedentes de una zona concreta en el norte de Israel. El resultado de este estudio ha sido significativo, en el sentido de registrar beneficio en aquéllos que habían consumido estatinas, que vieron menguado su riesgo tumoral por casi un 50% (47% concretamente).

El problema del cáncer colorrectal es en la actualidad de una enorme trascendencia desde el punto de vista de salud pública, por la magnitud creciente que como azote representa: cada año afecta a un millón de personas en todo el mundo, y mata a no menos de medio millón. Se trata por lo demás de una neoplasia de lento desarrollo, en el curso de 10 a 20 años, apta por tanto para la aplicación de medidas preventivas. De acuerdo con los resultados de este estudio, las estatinas deben incorporarse a un conjunto de recursos medicamentosos de valor profiláctico reconocido, tales como el uso de aspirina, celecoxib, selenio, carbonato cálcico y terapia hormonal sustitutiva en la mujer (29).

Aún no sabemos si deberemos recomendar estos hipolipemiantes como recurso contra el cáncer colorrectal en forma sistemática, más allá de los ensayos clínicos en curso. En todo caso, el tiempo ha llegado de confirmar definitivamente esta medida profiláctica tan atractiva, mediante nuevos y definitivos trabajos.

5. Concluimos nuestro comentario considerando el papel antilitogénico de las estatinas. En este sentido, nos referiremos al trabajo de VAN ERPECUM et al. (30), aparecido en *Hepatology* (1998). Los autores señalan muy oportunamente que la situación

de sobresaturación colesterólica en bilis resulta más fácil en sujetos portadores de determinadas isoformas de apolipoproteína E. En concreto, apo-E4 (esa apoproteína que en herencia homocigótica facilita la aparición del morbo de Alzheimer) resulta proclive a la formación de cálculos colelíticos. Es posible que el papel litogénico de apo-E4 esté en relación con una mayor síntesis hepática de colesterol y superior aporte de este lípido complejo a la bilis vesicular. Por lo mismo, el citado grupo investigador hizo un estudio comparativo de la eficacia preventiva de ácido ursodesoxicólico y simvastatina; concluyeron en el más alto poder del ácido biliar, si bien señalando que la combinación de ambos preparados suma sus respectivos efectos. En situaciones estimadas clásicamente litogénicas (obesidad intensa, multiparidad, adelgazamiento rápido, enteritis de Crohn, tras litotricia, etc.), si se estima riesgo elevado, tenemos por tanto recursos preventivos entre los que se encuentran, una vez más, las estatinas.

6. Sin que pueda servir de contrapeso a la impresionante cadena de éxitos alcanzada en plazo relativamente breve por este notable grupo farmacológico, es justo relatar lo que parece configurarse como un fracaso de la terapia estatínica. Nos referimos en concreto al manejo de la estenosis aórtica calcífica o calcificada, proceso que desde el punto de vista histopatológico guarda estrechas relaciones con la aterosclerosis, por cuanto que incluye infiltración lipídica a nivel valvular, reacción inflamatoria, neoangiogénesis y, por supuesto, calcificación progresiva.

Aunque trabajos previos (ARONOW (31), NOVVARO (32), etc.) de carácter retrospectivo alentaron a su empleo para frenar el desarrollo de la estrechez valvular, un ensayo de índole prospectiva debido a COWELL et al. (33) depone en sentido contrario. En esta experiencia aleatorizada, en la que el grupo bajo tratamiento activo usó altas dosis de atorvastatina (80 mg/día), la progresión de la estenosis (hemodinámicamente evaluada

por el flujo del *jet* aórtico y bioquímicamente según la carga de calcio a cuenta de la imagen tomográfica computada) no se vió frenada en comparación con el grupo placebo, tras un seguimiento de dos años o superior y sin que el grado de severidad de la lesión aórtica jugara papel alguno.

Sin embargo, es necesario no perder de vista que el volumen de sujetos en este ensayo fue relativamente pequeño (60 en cada grupo) y que es posible sea necesario un plazo superior para apreciar influencias significativas de la terapia con estatinas. En todo caso, este importante evento patológico, que se detecta crecientemente en sujetos de la tercera edad y obliga a la postre a reemplazo valvular frecuente, no es por el momento indicación adecuada para terapia con estos hipolipemiantes, si no existe otro proceso morboso que la justifique. Esta es la opinión de ROSENHEK (34).

III. Dada la popularidad y general aceptación de las estatinas, no debe extrañar que en EE.UU. se haya propuesto a la FDA su posible dispensación sin receta (*over the counter*). STROM (35) señala a este respecto que allí se encuentran en esta situación nada menos que 100.000 medicaciones con unos 1000 ingredientes activos. El valor de las ventas anuales de estos productos excede los 17.000 millones de dólares.

La adquisición sin prescripción médica ofrece algunas ventajas: mayor accesibilidad a la medicación, sin el retraso que impone la visita médica previa; generalmente, disminución del precio del preparado; autonomía del enfermo, etc. Requiere

no obstante ciertas condiciones de garantía, como posibilidad de autodiagnóstico de la enfermedad cuyo tratamiento se pretende; conocimiento de las contraindicaciones y efectos secundarios por parte de éste; amplio margen de seguridad entre la dosis efectiva y la tóxica; efecto del fármaco no demasiado dosis-dependiente; tratamiento por breve plazo...

En el caso de las estatinas, un comité asesor de la FDA ha recomendado en contra de tal propuesta. Y con razón: la hipercolesterolemia no es proceso autodiagnosticable; las estatinas constituyen una medicación de uso indefinido o al menos a muy largo plazo; su eficacia está en íntima conexión con la posología empleada; su seguimiento exige una monitorización específica; eludir la visita médica puede ser grave si hay amenaza de coronariopatía; procuran efectos secundarios que a veces son serios; etc. Puede ocurrir como con otras varias medicaciones, de las que abusa para eludir ciertas restricciones dietéticas; por ejemplo, el sujeto que no limita su aporte de sal y aumenta a la vez su dosis de diurético; aquí podría ocurrir que el paciente consumiera hamburguesas y para compensar tomara «una píldora antigrasa extra»...

Esta consideración final pudiera parecer pintoresca y accesorio. Pero revela hasta qué punto ha llegado la expansión de estas drogas *casi milagrosas*. ◀

J. Sillero F. de Cañete, Médico Internista.
Miembro de la Asociación Española de Médicos Escritores.

Referencias bibliográficas

1. KELLY, R.; STEINHUBL, S.: «Platelet dysfunction». In: *Diabetes and Cardiovascular Disease*. Marso, SP and Stern, DM. Lippincott, Williams & Wilkins. Philadelphia, 2004.
2. RIDKER, PM.; CANNON, CP.; MORROW, D., et al.: «C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy». *N. Engl. J. Med.* 2005. 352:20-28.
3. EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS: «Executive summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)». *JAMA.* 2001. 285:2486-2497.
4. DE BACKER, G.; AMBROSIONI, E.; BORCH-JOHNSEN, K., et al.: «European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice». *Eur. Heart J.* 2003. 24:1601-1610.
5. HEART PROTECTION STUDY COLLABORATIVE GROUPS: «MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial». *Lancet.* 2002. 360:7-22.
6. CANNON, CP.; BRAUNWALD, E.; MCCABE, CH., et al.: «Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes». *N. Engl. J. Med.* 2004. 350:1495-1504.
7. GRUNDY, SM.; CLEEMAN, JI.; MERZ, CN., et al.: «Implication of recent trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines». *Circulation.* 2004. 110:227-239.
8. LA ROSA, JC.; GRUNDY, SM.; WATERS, DD., et al.: «Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease». *N. Engl. J. Med.* 2005. 352:1425-1435.
9. SPARROW, CP.; BURTON, CA.; HERNÁNDEZ, M., et al.: «Simvastatin has anti-inflammatory and antiatherosclerotic activities independent of plasma cholesterol lowering». *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001. 21:115-121.
10. KWAK, B.; MULHAUPT, F.; MYIT, S.; MACH, E.: «Statins as a newly recognized type of immunomodulator». *Nat. Med.* 2000. 6:1399-1402.
11. LAWMAN, S.; MAURI, C.; JURY, EC., et al.: «Atorvastatin inhibits autoreactive B cell activation and delays lupus development in New Zealand black/white F1 mice». *J. Immunol.* 2001. 173: 7641-7646.
12. MACAREY, DW.; MCINNES, IB.; MADHOK, R., et al.: «Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double blind, randomised, placebo-controlled trial». *Lancet.* 2004. 363:2015-2021.
13. EHRENSTEIN, MR.; JURY, EC.; MAURI, C., et al.: «Statins for atherosclerosis - Good as its gets?». *N. Engl. J. Med.* 2005. 352:73-75.
14. HANSSON, GK.: «Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease». *N. Engl. J. Med.* 2005. 352:1685-1695.
15. WOLOZIN, B.; KELLMAN, W.; ROUSSEAU, P.: «Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors». *Arch. Neurol.* 2000. 57:1439.
16. JICK, H.; ZORNBERG, GL.; JICK, SS., et al.: «Statins and risk of dementia 2000». *Lancet.* 356:1627.
17. HALEY, RW.; DIETSCHY, JM.: «Is there a connection between the concentration of cholesterol circulating in plasma and the rate of neuritic plaque formation in Alzheimer disease?». *Arch. Neurol.* 2000. 57:1410.
18. VEGA, GL.; WEINER, MF.; LIPSON, AM., et al.: «Reduction in levels of 24S-hydroxycholesterol by statin treatment in patients with Alzheimer disease». *Arch. Neurol.* 2003. 60:510.
19. FASSBENDER, K.; SIMONS, M.; BERGMANN, C., et al.: «Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta-amyloid peptides Abeta42 and Abeta40 in vitro and in vivo». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001. 98:5856.
20. SNOWDON, DA.; GREINER, LH.; MORTIMER, JA., et al.: «Brain infarction and clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study». *JAMA.* 1997. 277:813.
21. GHOSH-CHOODSBURY, N.; HARRIS, MA.; FENG, JQ., et al.: «Expression of BMP2 gene during bone differentiation». *Crit. Rev. Eukariot. Gene Expres.* 1994. 4:345-355.
22. MUNDY, GR.; GARRETT, IR.; HARRIS, SE., et al.: «Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins». *Science.* 1999. 286:1946-1949.
23. HENNSY, S.; STROM, BL.: «Statins and fracture risk». *JAMA.* 2001. 285 (14):1888-1889.
24. BUCHWALD, H.: «Cholesterol inhibition, cancer and chemotherapy». *Lancet.* 1992. 339:1154-1156.
25. BLAIS, L.; DESCAGNE, A.; LELORIER, J.: «3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors and risk of cancer: a nested case-

- control study». *Arch. Intern. Med.* 2000. 160:2363-2368.
26. KAYE, JA.; JICK, H.: «Statin use and cancer risk in the General Practice Research». *Br. J. Cancer.* 2004. 90:635-637.
 27. POYNTER, JN.; GRUBER, SB., HIGGINS, PDR., et al.: «Statins and risk of colorectal cancer». *N. Engl. J. Med.* 2005. 352:2184-2192.
 28. NARISAWA, T.; FUJAUURA, Y.; TERADA, K., et al.: «Prevention of 1,2-dimethylhydrazine-induced colon tumorigenesis by HMG-CoA reductase inhibitors, pravastatin and symvastatin, in ICR mice». *Carcinogenesis.* 1994. 15:2045-2048.
 29. HAWK, E., VINER, JL.: «Statins and cancer - Beyond the "one drug, one disease" model». *N. Engl. J. Med.* 2005. 352:2238-2239.
 30. VAN ERPECUM, KJ.; VAN BERGE-HENEGOUWEN, GP., ECKARDT, ER., et al.: «Cholesterol cristallization in human gallbladder bile: relation to gallstone number, bile composition and apolipoprotein E4 isoform». *Hepatology.* 1998. 27: 1508-1516.
 31. ARONOW, WS.; AHN, C.; KRONZON, I., GOLDMAN, ME.: «Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons». *Am. J. Cardiol.* 2001. 88:693-695.
 32. NOVARO, GM.; TIONG, IY., PEARCE, GL., et al.: «Effect of hydroxy-methylglutaryl coenzyme-A reductase on progression of calcific aortic stenosis». *Circulation.* 2001. 104:2205-2209.
 33. COWELL, SJ.; NEWBY, DE., PRESCOTT, RJ., et al.: «A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis». *N. Engl. J. Med.* 2005. 352:2389-2397.
 34. ROSENHEK, R.: «Statins for aortic stenosis». *N. Engl. J. Med.* 2005. 352:2441-2443.
 35. STROM, BL.: «Statins over-the-counter availability». *N. Engl. J. Med.* 2005. 352:1403-1405.