

## Estatinas y sus efectos sistémicos más allá del control del colesterol

*Cansino-Vega Rafael Antonio\**

### Resumen.

En la actualidad las Estatinas han revolucionado la terapia de las dislipidemias gracias a su poderoso efecto hipolipemiante, el cual propicia una disminución en la mortalidad por patología coronaria. Múltiples estudios han demostrado que el uso de Estatinas disminuye en un 19 – 32% el riesgo relativo de padecer Enfermedad Cardiovascular (ECV) y hasta un 60 % cuando se inicia el tratamiento durante el Síndrome Coronario Agudo. Por su capacidad lipofílica este grupo de medicamentos traspasan la membrana celular inhibiendo la proliferación de células del músculo liso y la migración inducida por factores de crecimiento, interviniendo procesos relacionados con la estabilidad de la placa aterosclerótica; mejoran la disfunción endotelial por aumento de producción y disponibilidad del Óxido Nítrico (NO) en la célula endotelial. Varios de estos efectos, llamados pleiotrópicos, son gracias a su capacidad para bloquear la síntesis de importantes intermediarios isoprenoides, que sirven como anclas lípidas para varias moléculas de señalización intracelular. Las estatinas disminuyen el riesgo cardiovascular comprobable con el descenso de las concentraciones de Proteína C reactiva, siendo este un marcador de inflamación que contribuye a la patogenia de la aterosclerosis. Los avances en el conocimiento de estos fármacos han permitido su utilización no solo en eventos cardiovasculares si no también en cáncer de próstata, colon, recto y pulmón, enfermedad de Alzheimer, enfermedades de la colágena e incluso como antirretroviral en el VIH/SIDA.

**Palabras clave:** *Estatinas, Efectos Pleiotrópicos, Disfunción Endotelial, Hipercolesterolemia.*

### Introducción.

Para el año 2020 se estima que el 40% de las muertes en el mundo serán a causa de CVD, más del doble del porcentaje de muertes por cáncer. En los últimos 30 años, las hiperlipidemias han sido identificadas como un alto factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares y una parte de todos los eventos coronarios ocurridos en personas que no tenían hiperlipidemia (1). Las estatinas tienen el potencial de modificar estas cifras otorgando mayor calidad de vida a los pacientes, por lo que el objetivo de este trabajo es el dar a conocer los muchos efectos benéficos de este fármaco y motivar al clínico a conocerlas más y prescribirlas en los pacientes que así lo requieran.

*\*Alumno de Séptimo semestre de la Facultad de Medicina, Universidad de Guadalajara, CUCS Centro Universitario de Ciencias de la Salud*

Las estatinas ejercen su principal efecto a través de una molécula parecida al ácido mevalónico que inhibe de manera competitiva de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) # la cual es encargada de catalizar el paso limitante en la biosíntesis del colesterol (2), como lo muestra la figura 1.

Las Estatinas influyen sobre las concentraciones sanguíneas de colesterol al bloquear la colesterogénesis en el hígado, también se reduce la desintegración de receptores de Lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) en este mismo órgano. El mayor número de receptores de c-LDL sobre la superficie del hepatocito da por resultado el aumento de la eliminación de c-LDL desde la sangre lo que disminuye las concentraciones del mismo. Se ha demostrado que este grupo farmacológico reduce los niveles plasmáticos de colesterol total de un 60-65% y de c-LDL de 25-40%, ejerciendo también una disminución en los niveles de triglicéridos e incrementando de 5-20% las lipoproteínas de alta densidad (HDL) (3).

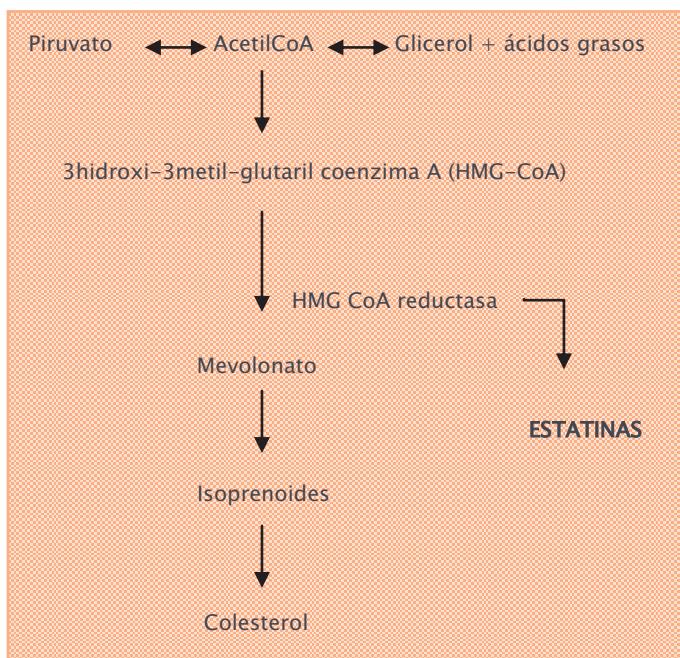
En la actualidad las estatinas han revolucionado la terapia de las dislipidemias, gracias al poderoso efecto hipolipemiante, el cual se ve reflejado en una gran disminución de la mortalidad cardiovascular (4).

Una de las indicaciones de tratamiento con estatinas es en pacientes con hipercolesterolemia primaria, cuando las medidas no farmacológicas han sido insuficientes y cuando la hipercolesterolemia es la anormalidad más importante, esto tiene efectos significativos para retardar la progresión de la aterosclerosis coronaria en estos pacientes. Otra indicación es la prevención secundaria de eventos adversos cardíacos mayores (muerte miocárdica, infarto al miocardio no fatal y revascularización coronaria, posteriores a un evento cardiovascular previo) (5).

Actualmente existen 6 tipos de estatinas: Lovastatina, Simvastatina, Pravastatina, Fluvastatina, Atorvastatina, Rosuvastatina y Pitavastatina, cuyas características principales se mencionan en el cuadro 1. Se han desarrollado muchas otras, las cuales han sido retiradas del mercado por el alto riesgo de rabdomiolisis (6).

Recientemente, se ha descrito que las estatinas no sólo compiten con el sustrato natural por el sitio activo de la enzima HMG-CoA, sino que además, alteran la conformación de esta última y limitan su actividad funcional, lo que aumenta su eficacia y su especificidad. El colesterol, y otros productos intermediarios, llamados isoprenoides, ejercen una retroalimentación negativa sobre la expresión del gen que codifica la producción de la enzima reductasa,

produciendo una mejor respuesta al tratamiento (7).



**Figura 1** - Inhibición de las estatinas de la enzima HMG-CoA reductasa, implicada en la síntesis de ácido mevalónico, precursora del metabolismo del colesterol.

#### Estatinas y endotelio vascular

Sabemos que el endotelio vascular puede ser dañado por diferentes agentes entre los que destaca: infecciones virales, interacción con células de la sangre, radicales libres o la fuerza de estrés de fricción o deslizamiento. Estas acciones que originan la disfunción endotelial, van a provocar que el endotelio responda liberando factores de crecimiento y una serie de sustancias vasoactivas.

Se sabe que la penetración de las Estatinas a la célula es diferente por su capacidad lipofílica de la mayoría de ellas, por ejemplo: atorvastatina, simvastatina y fluvastatina, pueden penetrar la membrana celular con efectos benéficos a nivel del núcleo, mientras que pravastatina no penetra a la célula (8).

Características	Lovastatina	Pravastatina	Simvastatina	Atorvastatina	Fluvastatina	Rosuvastatina
<b>Dosis (mg/día)</b>	20-80	10-40	5-85	10-80	20-80	5-40
<b>Reducción máxima de LDL-C</b>	40%	34%	47%	60%	24%	63%
<b>Vida media plasmática</b>	2h	2h	3h	14h	3h	20h
<b>Biodisponibilidad</b>	<5%	17%	<5%	12%	24%	20%
<b>Eliminación urinaria/Fecal</b>	10/70%	20/70%	13/60%	2/98%	5/95%	10/90%
<b>Unión a proteínas plasmáticas</b>	>95%	50%	>95%	>98%	>99%	88%
<b>Efecto del alimento en la absorción</b>	Aumento absorción	Disminuye absorción	Ninguno	Ninguno	Insignificante	Ninguno
<b>Mecanismo del metabolismo hepático</b>	CYP3A4	Sulfación	CYP3A4 – CYP2D6	CYP3A4	CYP2C9	CYP2C9 – CYP2C19

**Cuadro 1** – Características Farmacológicas de diversas estatinas

Está demostrado que la disminución de los niveles de colesterol con estatinas mejora la función endotelial en las arterias coronarias de pacientes con aterosclerosis (9). Esto gracias a una respuesta vasodilatadora y el aumento del flujo coronario, lo que disminuye la isquemia transitoria en pacientes con angina estable y aumenta la perfusión en el miocardio.

Todas estas evidencias demuestran que la terapia con estatinas influye en procesos relacionados con la estabilidad de la placa ateromatosa y en la trombosis de la misma, lo que contribuye a los beneficios clínicos asociados al tratamiento con estos fármacos que se extiende más allá de los efectos hipolipemiantes de los mismos.

Las propiedades antiaterogénicas de las estatinas incluyen el mantenimiento de la función endotelial, las acciones antiinflamatorias y sus efectos sobre la proliferación celular (10).

Existen algunos factores que influyen en una acción disminuida de las estatinas, entre ellos encontramos 5 de suma importancia, las cuales se enumeran en el cuadro 2.

- **Consumo de tabaco**
- **Hipertensión (tensión arterial >140/90mmhg o medicación antihipertensiva)**
- **HDL-C bajo (<40mg/dl)**
- **Antecedentes familiares de cardiopatía prematura (cardiopatía coronaria en un familiar en primer grado antes de los 55 años en hombres o antes de los 65 en mujeres)**
- **Edad (>45 años en el hombre y >55 en la mujer)**

**Cuadro 2 - Factores de riesgo principales, que modifican el objetivo terapéutico del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad**

### Estatinas y Óxido Nítrico

El Óxido Nítrico (NO) es una de las sustancias vasoactivas liberadas por el endotelio vascular, el cual se forma mediante el paso metabólico de aminoácido L-arginina a L-citrulina a través de la actividad de la enzima óxido nítrico sintetasa (NOs), que a su vez requiere de la participación de varios cofactores enzimáticos para producir su efecto (11). Estudios previos indican que el paso de L-arginina por medio del transportador de aminoácidos de las membranas plasmáticas de las células endoteliales puede estar alterado bajo condiciones de aterosclerosis cuando los niveles de colesterol membranal no esterificado están elevados y la placa tiene características de vulnerabilidad (12).

El NO, regula el tono vascular y la interacción de las células de la sangre con la pared del vaso, facilita la relajación del vaso, inhibe la migración y proliferación de las células del músculo liso vascular subyacente al endotelio, disminuye la agregación plaquetaria y el reclutamiento de leucocitos al interferir con la interacción endotelio/leucocitos mediante la disminución de la expresión de moléculas de adhesión; además inhibe la apoptosis de células endoteliales, disminuye el estrés oxidativo al aumentar la expresión de la superóxido dismutasa que reacciona e inactiva al ion superóxido y favorece la generación de proteínas de la matriz extracelular, por lo tanto está estrechamente relacionado con funciones antiateroscleróticas. (Cuadro 3).

### Cuadro 3 - Propiedades antiateroscleróticas del óxido nítrico producido por el endotelio vascular.

1. Inhibe la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad.
2. Inhibe la liberación de las moléculas endoteliales de adhesión leucocitaria.
3. Inhibe la proliferación celular y contracción vascular.
4. Bloquea la agregación de las plaquetas.
5. Bloquea la producción de endotelina.

Las Estatinas aumentan la liberación de NO a través de diversos mecanismos, uno de ellos es el incremento en la expresión de eNOS (síntesis endotelial de óxido nítrico) y la interferencia en la formación de superóxido. La restauración del NO es esencial, ya que la biodisponibilidad de esta molécula se reduce dramáticamente bajo condiciones de hiperlipidemia, resultando en la pérdida de sus efectos benéficos vasodilatadores y cardioprotectores (13). El daño endotelial contribuye al inicio del proceso aterogénico. La disfunción endotelial, es por lo tanto, una manifestación temprana de la patología aterosclerótica, y se asocia a una vasoconstricción paradójica a la acetilcolina relacionada a una falla en la síntesis, liberación y actividad del NO derivado del endotelio.

El tratamiento a corto plazo con estatinas ha demostrado mejorar la función endotelial; en 41 sujetos con colesterol LDL  $\geq 130$  mg/dL ( $179 \pm 45$  mg/dL) asignados de forma aleatoria al tratamiento con atorvastatina (20 mg/día) o cerivastatina (0.4 mg/día) se midió la vasodilatación dependiente del endotelio en la arteria radial por medio de pletismografía y la infusión intraarterial de acetilcolina. Se encontró que después de tres días de tratamiento con ambas estatinas, la función endotelial mejoró y la disponibilidad de NO aumentó (14).

Estos hallazgos sostienen la teoría de que las estatinas pueden tener efectos benéficos sobre la disfunción endotelial que son independientes de la disminución

plasmática de colesterol. La terapia con estatinas a largo plazo también mejora la función endotelial en pacientes con aterosclerosis.

Las estatinas han mostrado que previenen la regulación negativa de la eNOS (isoforma Nos-endotelial), fenómeno que puede estar mediado por la capacidad de las LDL de incrementar los niveles de caveolina-1, un inhibidor de la actividad de eNOS (15). La caveolina bloquea el acceso de la enzima a su cofactor, calcio/calmodulina, regulando la producción de NO en el endotelio. Los niveles altos de caveolina se asocian con una reducción en la síntesis de NO, que contribuye a niveles aumentados de superóxido.

Datos de estudios *in vivo* e *in vitro* muestran que las estatinas son al menos tan efectivas como el factor de crecimiento vascular endotelial, una citosina clave en la regulación de neovascularización, aumentando la diferenciación de las células madre endoteliales. Existe evidencia que sugiere que las estatinas aumentan los niveles circulantes de las células madre endoteliales y que promueven su movilización a zonas de isquemia (16).

#### Estatinas y Sistema Nervioso Central

La asociación positiva entre colesterol sérico y riesgo de enfermedad vascular cerebral (EVC) isquémica puede estar relacionada desde el punto de vista fisiopatológico con el proceso ateroesclerótico, el cual con frecuencia coexiste en los vasos cerebrales y coronarios. El control del c-LDL se considera, por todos los expertos, de importancia capital, al representar un objetivo prioritario del tratamiento en prevención secundaria, recomendando instaurar tratamiento farmacológico con un c-LDL igual o superior a 130 mg/dL y con el objetivo terapéutico de alcanzar cifras inferiores a 100 mg/dL en pacientes con enfermedad cardiovascular ateroesclerótica puesto que, en estas situaciones, la mortalidad entre mil pacientes/año se eleva, desde el 1.64 con c-LDL menor de 130 mg/dL, a 19.15 entre los que tienen c-LDL superior a 160 mg/dL (17).

El promedio de c-LDL en la población general, según algunos estudios, es de 140 mg/dL. La definición del ATP III (Adult Treatment Panel III) considera c-LDL óptimo < 100 mg/dL. (Véase cuadro 4). El riesgo de presentar enfermedad vascular cerebral después de un ataque isquémico transitorio (AIT) es mayor dentro de las primeras 48 horas del evento.

Existen diversos estudios que respaldan el uso de las estatinas en la prevención de la EVC, uno de ellos es el estudio CARE el cual mostró que mediante el uso de pravastatina a dosis de 40 mg al día por cinco años en pacientes con antecedentes de infarto al miocardio y niveles basales relativamente normales de colesterol total y LDL, se lograba una reducción de 32% en el riesgo relativo para EVC (18). El estudio LIPID encontró una reducción del 19% en el riesgo relativo para EVC en pacientes que tenían el antecedente de infarto al miocardio o de angina inestable (19).

LDL-C	Colesterol total	HDL-C	Triglicéridos
Óptimos (<100)	Deseables (<200)	Bajos (<40)	Normales (<150)
Casi óptimos (100-129)			
Moderadamente altos (100-129)	Moderadamente altos (200-239)		Moderadamente altos (150-499)
Altos (160-189)	Altos (>240)	Altos (>60)	Altos (200-499)
Muy altos (>190)			Muy altos (>500)

**Cuadro 4** - Clasificación de los valores de diferentes lipoproteínas según el ATP III (en mg/dL). LDL-C: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad. HDL-C: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad.

El estudio MIRACL exploró el efecto de la terapia con estatinas cuando ésta se inicia durante el síndrome coronario agudo. Este estudio incluyó a 3,086 adultos y los asignó aleatoriamente a recibir atorvastatina a una dosis de 80 mg al día contra un grupo placebo, la disminución del riesgo relativo para EVC en el grupo tratado con atorvastatina fue del 60% y empezó a ser evidente desde la segunda semana de tratamiento (20).

El estudio S4 fue el primer estudio en demostrar que el tratamiento con estatinas disminuía la aparición de AIT, así como el primer estudio de morbilidad realizada con una estatina, este manifestó que el tratamiento con 40 mg de simvastatina en pacientes con infarto de miocardio o angina previos y concentraciones sanguíneas de colesterol elevadas, disminuía un 30% la incidencia de AIT a los 5 años. El estudio ASCOT evaluó los efectos de las Estatinas en la prevención primaria de la enfermedad coronaria en 19,343 pacientes hipertensos con niveles promedio de colesterol y por debajo del nivel promedio, que además tuvieran otros tres factores de riesgo cardiovascular. Se observó una reducción global del riesgo del 36% en el grupo con estatinas y una reducción de riesgo del 27% para EVC fatal y no fatal. Aproximadamente un 10% de los pacientes había tenido un ACV o AIT previos (21).

Diversos estudios experimentales han demostrado que las estatinas disminuyen la inflamación, regulan los parámetros de coagulación disminuyendo la agregación plaquetaria y mejoran la función endotelial, lo cual podría tener implicaciones importantísimas en el tratamiento del Síndrome Metabólico. Se ha demostrado que las estatinas protegen contra el daño cerebral (efecto neuroprotector) regulando de manera selectiva y positiva la sintetasa endotelial de óxido nítrico, lo que resulta en un aumento del flujo sanguíneo cerebral, en una disminución del tamaño del infarto cerebral y en una mejoría de la función neurológica, todo esto independiente del efecto lipídico (22).

El inicio de la terapia con atorvastatina de 80 mg ha mostrado reducir el riesgo de EVC recurrente, se recomienda disminuir las lipoproteínas de baja densidad a menos de 100 mg/dL, incluso lo recomendado son niveles menores de 70 mg/dL. La terapia médica con estatinas debe ser prontamente instalada, vigilando que las pruebas basales de función hepática sean normales (23).

#### Participación de las Estatinas en hueso y riñón

Las estatinas previenen la síntesis de mevalonato, y como se mencionó anteriormente también inhiben la síntesis de isoprenoïdes, los cuales afectan la actividad osteoclástica. En múltiples estudios in vitro así como in vivo, las estatinas han mostrado efectos anabólicos y antirresortivos en hueso. Se ha observado un incremento significativo de la masa mineral ósea en cadera y cuello femoral (24). Las estatinas aumentan la expresión de la proteína morfogenética ósea 2 (BMP-2) la cual es un importante estimulador de la diferenciación osteoblástica y su actividad, promoviendo la mineralización ósea.

En riñón sus efectos no son muy conocidos, sin embargo algunos estudios han demostrado que una dieta hiperlipídica promueve el daño renal mientras que las estatinas confieren un efecto renoprotector en la expresión de citocinas y quimiorreceptores. Básicamente por su efecto antiaterosclerótico, deben ser administrados en pacientes diabéticos con riesgo de nefropatía.

En el Heart Protection Study, 20,000 adultos con enfermedad coronaria, cardíaca, arterial y oclusiva y con diabetes fueron aleatorizados para recibir 40 mg/día de simvastatina o placebo. Se midieron los niveles séricos de creatinina al inicio del estudio y luego a los 4.6 años en promedio. Si bien los niveles de creatinina se elevaron con la edad, en el grupo que recibió simvastatina el incremento fue significativamente inferior en comparación con el grupo placebo. El deterioro en la tasa de filtración glomerular (IFG) también fue significativamente menor en el grupo tratado con simvastatina en comparación con el grupo control.

#### Estatinas y Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

Las estatinas son capaces de actuar como antirretrovirales, impidiendo la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en la célula. Esto se explica por lo siguiente, se han descrito zonas en la membrana por donde se permite el internamiento del virus con un gran contenido de colesterol. Si se elimina este colesterol de los sitios específicos, el VIH no puede infectar la célula. En las personas seropositivas tratadas con estatinas durante un mes con la misma dosis que usan los enfermos con problemas cardiovasculares (atorvastatina 40 mg una vez al día), se encontró una reducción de la cuenta viral circulante, lo que se puede interpretar como una disminución en la tasa de replicación del VIH. Las estatinas también impiden el proceso de expulsión de las partículas virales una vez que el VIH ya está dentro de la célula, de tal manera que no puedan infectar otros tipos celulares.<sup>25</sup>

Los efectos anti-VIH de las estatinas se deben principalmente a la inhibición de la proteína Rho, un

regulador del esqueleto celular; por tanto el VIH no puede inducir la reorganización del citoesqueleto que necesita el virus para entrar o salir de la célula (26).

#### Conclusiones.

Las dislipidemias, entre ellas hiperlipidemia (Hipercolesterolemia) y concentraciones bajas de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (*High-Density-Lipoprotein Cholesterol HDL*) son causas importantes de un riesgo heterogéneo mayor; y tanto trastornos genéticos, como algunas patologías y conductas adquiridas (el estilo de vida, conducta sedentaria, dietas altas en calorías, grasa saturada y colesterol) contribuyen a las dislipidemias.

Las Estatinas han emergido en el horizonte de la terapéutica farmacológica con un papel fundamental en el tratamiento de la enfermedad aterosclerosa. Su acción hipolipemianta se basa en la reducción de los niveles de colesterol y colesterol de baja densidad. Asimismo, tienen otras acciones a las que genéricamente se han denominado como pleiotrópicas. Entre estos destaca: la mejoría de la función endotelial, aumento de la expresión del eNOS, inhibición de las vías oxidativas y reducción de factores inflamatorios.

Todo esto ha permitido disminuir las desenlaces clínicos cardiovasculares, y así al final del día constituyen la gran ganancia de la indicación primaria de esta clase de fármacos. Por sus efectos antes mencionados, estos fármacos no deben faltar en el tratamiento de todas aquellas personas con dislipidemias que pueden o no tener riesgo cardiovascular bajo, medio y alto. Su uso frecuente llevará al paciente a una mejoría notable la cual se vera reflejada en una mejor calidad de vida. Por lo que la expansión de indicaciones y usos luce con un futuro prometedor.

#### Bibliografía:

1. Braunwald E. Shattuck Lecture cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med*. 1997;337:1360-1369.
2. Goodman & Gilman. Farmacoterapia para hipercolesterolemia y dislipidemia. Las bases farmacológicas de la Terapéutica. 11 edición. Mc Graw hill. 2007. Pp. 948-953
3. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins. Implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998; 279: 1643-1650
4. Lefer DJ. Statins as potent antiinflammatory drugs. *Circulation*. 2002;106:2041-2042
5. Corsini A, Bellosta S, Baetta R. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* 1999;84: 413-428
6. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007; 76: 1027-9
7. Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinum*. *J Antibiot* 1976; 29: 1346-1348.
8. Corsini A, Raitieri M, Sama MR, Fumangali R, Paoletti R. Simvastatin but not pravastatin inhibits the proliferation of rat aorta myocytes. *Pharm Res* 1991; 23: 173-180
9. Treasure CB, Klein JL, Weintraub, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in

- patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 481-487.
10. Andrews TC, Raby K, Barry J, Naimi CL, Allred E, Ganz Pet al. Effect of cholesterol reduction on myocardial ischemia in patients with coronary disease. *Circulation* 1997; 95: 324-328.
11. Moncada S, Higgs EA. L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329: 2002-2012.
12. Mason R, Walter M, Jacob R. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on endothelial function. *Circulation* 2004; 109 suppl II: II-34-41.
13. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; 323: 27-36.
14. John S, Schneider MP, Delles C. Lipid-independent effects of statins on endothelial function and bioavailability of nitric oxide in hypercholesterolemic patients. *Am Heart J* En prensa 2005.
15. Feron O, Dessy C, Desager JP et al. Hydroxy methylglutarylcoenzyme A reductase inhibition promotes endothelial nitric oxide synthase activation through a decrease in caveolin abundance. *Circulation* 2001; 103: 113-8.
16. Wassman S, Laufs U, Baumer AT et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension*. 2001; 37: 1450-7.
17. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-1610.
18. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V, Cuddy TE, Moyé LA, Piller LB, Rutherford J, Simpson LM, Braunwald E. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: The cholesterol and recurrent events (CARE) study. *Circulation* 1999; 99: 216-23.
19. The long term intervention with pravastatin in ischemic disease (LIPID) Study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
20. Water DD, Schwartz GG, Olson AG et al. Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or no- Q wave myocardial infarction: a myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL). *Circulation* 2002; 106: 1690-1695.
21. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wederls J et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average of lower than average cholesterol concentrations, in the angle svandinavian cardia outcomes trial- lipid lowering arm (ASCOTT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158.
22. Vaughan CJ, Delanty N. Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke. *Stroke* 1999; 30:1969-1973.
23. Hennekens C, Hollar D, Eidelman RS et al. Update for primary care providers: recent statin trials and revised National Cholesterol Education Program III guidelines. *Med Gen Med* 2006; 8: 54.
24. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Effects of statins on bone mineral density: a metaanalysis of clinical studies. *Bone* 2007; 40: 1581-7.
25. Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkrantz SL. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS* 2002; 16(4): 569-577.
26. Nguyen DH, Taub DD. Targeting lipids to prevent HIV infection. *Mol Interv* 2004; 4: 318-20.