

PARAGH GYÖRGY DR., KONCSOS PÉTER DR.

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. Belgyógyászati Klinika,
Anyagcsere-betegségek Tanszék, Debrecen

STATIN ÉS OMEGA-3 ZSÍRSAV, VALAMINT Q₁₀ EGYÜTTES ALKALMAZÁSÁNAK LEHETSÉGES ELŐNYEI

A KARDIOVASZKULÁRIS ESEMÉNYEK CSÖKKENTÉSÉBEN AZ LDL-C, TRIGLICERID CSÖKKENTÉS ÉS A HDL-C EMELÉS JELENTŐS SZEREPET JÁTSZIK. JELEN MUNKÁNKBAN BEMUTATJUK AZOKAT AZ ADATOKAT, AMELYEK AZ LDL-C CSÖKKENTÉSEN TÚLI TRIGLICERID-ÉS HDL-C-CÉLÉRTÉKEK ELÉRÉSÉT HANGSÚLYOZZÁK. A TRIGLICERID CSÖKKENTÉSÉRE ÉS A HDL EMELÉSÉRE SZÉLES KÖRBE ALKALMAZOTT FIBRÁTKÉSZÍTMÉNYEK ÉS ACIDUM NICOTINICUM, VALAMINT SZÁRMAZÉKAI JÓL ISMERTEK. A STATINNAL TÖRTÉNŐ EGYÜTTES ALKALMAZÁSOK SORÁN VISZONT FOKOZÓDhatnak a NEMKÍVÁNT MELLÉKHATÁSOK. EZÉRT JELEN MUNKÁNKBAN EGY OLYAN ALTERNATÍVÁVAL FOGLALKOZUNK, AMI A STATINKEZELÉS MELLETT HOZZÁJÁRUL A TRIGLICERIDSZINT CSÖKKENTÉSÉHEZ ÉS HDL EMELÉSÉHEZ, VALAMINT JAVÍTVÁ AZ LDL ÖSSZETÉTELÉT A KICSI, DENZ LDL HELYETT A NAGY, KEVÉSBÉ ATEROGÉN LDL SZÁMÁT NÖVELI. AZ OMEGA-3 ZSÍRSAVAK EXPERIMENTÁLIS ÉS KLINIKAI VIZSGÁLATOKBAN LIPIDEKRE GYAKOROLT HATÁSAIVAL FOGLALKOZUNK. BEMUTATJUK AZT, HOGY A STATINOKKAL VALÓ EGYÜTTES ALKALMAZÁSA MILYEN ELŐNYÖKKEL JÁRhat. EZEN KÍVÜL RÖVIDEN ISMERTETJÜK A STATINOK ALKALMAZÁSA MELLETT ÉSZLELHETŐ MYOPATHIA PATOMECHANIZMUSÁT ÉS ENNEK ESETLEGES CSÖKKENTÉSÉBEN A Co-ENZIM Q₁₀ ALKALMAZÁSÁNAK LEHETŐSÉGÉT.

Kulcsszavak: diszlipidémia, statin, omega-3 zsírsav, koenzim Q₁₀

THE POSSIBLE ADVANTAGES OF STATINS, OMEGA-3 FATTY ACIDS AND CO-ENZIME Q₁₀. THE DECREASE IN LDL-C AND TRIGLYCERIDE LEVELS AND THE ELEVATION IN HDL-C LEVELS PLAY A SIGNIFICANT ROLE IN THE REDUCTION OF CARDIOVASCULAR EVENTS. OUR PRESENT WORK EMPHASIZES THE IMPORTANCE OF REACHING THE OPTIMAL LEVELS FOR THESE LIPID/PARAMETERS. FIBRATES, NICOTINIC ACID AND ITS DERIVATIVES ARE WIDELY USED FOR DECREASING TRIGLYCERIDE AND INCREASING HDL-C LEVELS. UNWANTED SIDE EFFECTS OF THESE MEDICATIONS MAYBE INCREASED BY THE USE OF STATINS. THEREFORE OUR WORK INVESTIGATES OTHER ALTERNATIVES WHICH MAY RESULT IN THE ELEVATION OF HDL-C AND THE REDUCTION OF TRIGLYCERIDE LEVELS WHILE MODULATING THE CONTENT OF LDL PARTICLES BY INCREASING THE AMOUNT OF LARGE LDL INSTEAD OF THE SMALL DENSE LDL PARTICLES. WE ALSO INVESTIGATE THE EXPERIMENTAL AND CLINICAL EFFECTS OF OMEGA-3 FATTY ACIDS ON LIPID PARAMETERS AND DEMONSTRATE THE ADVANTAGES OF THEIR COMBINED USE WITH STATINS. WE REVIEW THE PATHOMECHANISM OF STATIN-RELATED MYOPATHY AND DISCUSS THE POSSIBLE REDUCTIVE EFFECT OF Q₁₀ CO-ENZIME ON THE DEVELOPMENT OF MYOPATHY.

Keywords: dyslipidemia, statin, co-enzyme Q₁₀, omega-3 fatty acids

Kardiovaszkuláris betegségek kialakulásában az LDL-koleszterinszintnek jelentős szerepe van. Ezt bizonyították azok a multicentrikus, prospektív, kettős vak vizsgálatok, amelyekben koleszterinszint csökkentő

szer adását követően mind primer, mind szekunder prevencióban a kardiovaszkuláris események szignifikáns csökkenését észlelték. (WOSCOPS, AFCAPS/TextCAPS, PROVE-IT, REVERSAL [1–4]). Ugyanakkor ezen tanulmá-

nyok elemzése felhívja a figyelmet arra, hogy annak ellenére, hogy a betegek jelentős részénél elérjük az LDL-célértéket, még további jelentős kardiovaszkuláris rizikó marad. A lipidek szempontjából ezen maradék kar-

diovaszkuláris rizikók közül kiemelt jelentőséggel bír a HDL- és a trigliceridszint. Ezt bizonyítja a TNT-vizsgálat is, amelyben az 1,8 mmol/l-es LDL-célértéket elért egyéneknél azt észlelték, hogy azoknál a betegeknek, akiknek a HDL-szintje a legalacsonyabb kvintilisbe esett, 40%-kal nagyobb arányban alakult ki major kardiovaszkuláris esemény azokhoz képest, akiknek a legmagasabb kvintilisbe esett a HDL-szintje (5). A PROVE-IT TIMI-vizsgálatban szintén 1,8 mmol/l-es LDL-célértéket elért betegek adatainak az elemzése arra hívta fel a figyelmet, hogy azon betegeknek, akiknek a trigliceridszintje 1,7 mmol/l felett volt, nagyobb arányban alakult ki kardiovaszkuláris esemény azokhoz képest, akiknek a trigliceridszintje 1,7 mmol/l alatt volt (6). Ezek az adatok arra hívják fel a figyelmet, hogy az LDL csökkentésén kívül az egyéb lipidfrakciókra, így a trigliceridértékre és a HDL-C-szintre is figyelni kell. Különösen alátámasztja ennek jelentőségét a *Stanek* és *mtszai* által végzett vizsgálat, amelyben 1,1 millió egyén adatait elemezve arra hívták fel a figyelmet, hogyha minden lipidparaméterben elérik a kívánt célértéket, akkor standardizálva a kardiovaszkuláris rizikót, fokozatosan nő azoknál az egyéneknél, akik csak kettő lipidparaméterben, egyben vagy egyikben sem érik el a célértéket. Akik egyikben sem érik el a célértéket, azoknál az egyéneknél másfélszeresére nő a kardiovaszkuláris rizikó (7). *Simko* és *mtszai* arra mutattak rá, hogy az éves kardiovaszkuláris költség-hozzájárulás jóval nagyobb azoknál az egyéneknél, akik az összes lipidparaméter vonatkozásában nem érik el a célértéket, azokhoz képest, akik minden lipidparaméterben elérik a célértéket (8). Ezek az adatok is arra mutatnak, hogy keresni kell azokat a terápiás lehetőségeket, amelyek az LDL csökkentésén kívül hozzájárulnak a triglicerid- és a HDL-célértékek eléréséhez. A reziduális kardiovaszkuláris rizikó módosítására a statinokon kívül az omega-3 zsírsavak, a fibrátok, az acidum nikotinikum és származékai is alkalmasak. A lipid-célértékek elérése miatt ezeket az előbb említett készítményeket a statinokkal való kombinációban alkalmazzuk. A statin+fibrát, statin+acidum nikotinikum kombináció előnyeiről a korábbiakban részle-

tesen beszámoltunk. Jelen munkánkban a statinok és az omega-3 zsírsavak alkalmazásának lehetőségét részletezzük.

OMEGA-3 ZSÍRSAVAK

Az omega-3 zsírsavak többszörösen telítetlen zsírsavak. Szójaolaj, repceolaj, halolaj, mogyoróolaj, növényi magvak tartalmaznak nagyobb mennyiségben ilyen zsírsavakat. Ezek mintegy 25-30%-kal csökkentik a triglicerid koncentrációt (10). A szervezet a működése számára fontos zsírsavak egy jelentős részét nem képes szintetizálni, ezért azokat a táplálékkal kell felvennie. Ezek közé tartozik az esszenciális linolsav, a linolénsav és az arachidonsav (AA). Ezek a szervezetben további metabolizmuson mennek keresztül, amelynek eredményeként a linolsavból gamma-linolénsav, prosztaglandin E₁ (PGE₁), tromboxán A₁ (TxA₁), az arachidonsavból prosztaglandin I₂ (Pgl₂), tromboxán A₂ (TxA₂), a linolénsavból eikozapentaénsav (EPA), dokozahexaénsav (DHA) keletkezik, amelyekből további metabolizmus útján prosztaglandin I₃ (Pgl₃), tromboxán A₃ (TxA₃) jön létre a ciklooxygenáz hatására.

Az esszenciális zsírsavak klinikai jelentősége elsősorban származékaik hatásának köszönhető. A linolénsav az n-3 csoport kiindulási zsírsava. *Renaud* és *mtszai* szerint a linolénsav keringési betegségekkel kapcsolatos hatása kifejezettebb, mint a származékaié (9). *Thies* és *mtszai* azt találták, hogy a carotis endarterectomiára váró betegek napraforgóolajjal, illetve halolajjal történő kezelése során a halolaj mellett kevesebb plakk volt észlelhető gyulladáshoz vezető jelek nélkül, valamint kevesebb plakknál volt megfigyelhető a plakkot fedő fibrózus sapka elvékonyodása (11). Vizsgálataik alapján felvetik azt, hogy az n-3 zsírsavak növelik a plakk stabilitását. *Von Schacky* és *mtszai* vizsgálatai alapján napi 1 g EPA+DHA fogyasztása az összhalálózást, a kardiovaszkuláris mortalitást és morbiditást is jelentős mértékben csökkentette (12). *Bousserouel* és *mtszai* vizsgálatai alapján a DHA és EPA gátolta az IL-1-béta patkány simaizomsejt proliferációt serkentő hatását (13). Az arachidonsav fokozta az IL-1-béta foszfolipáz A₂ gént, míg az EPA, és a DHA gátolta a stimulációt. Mindezek mellett az EPA gátolta a proinflammatorikus prosztaglandin, a PGE₂ termelését, a

ciklooxygenáz-2 (COX-2) mRNS képződését. *Yli-Jama* és *mtszai* arra hívták fel a figyelmet, hogy az EPA és a DHA lineáris negatív korrelációt mutatott az ateroszklerózis szempontjából fontos vaszkuláris adhéziós molekula (VCAM-1) expressziójával (14). Ugyanakkor *Vallve* és *mtszai* azt mutatták ki, hogy a telített zsírsavak nem, míg a telítetlen zsírsavak közül az EPA és a DHA fokozta a scavenger receptor expresszióját (15). *Ergas* és *mtszai* autoimmun állatkísérletekben azt találták, hogy az n-3 zsírsav alkalmazása csökkenti a betegség súlyosságát, növeli a túlélést, valamint arra is rámutattak, hogy a hatás függ az n-3 és az n-6 zsírsavak arányától (16). A halolaj 20%-a n-3 zsírsavat tartalmaz, amelynek jelentős része a bélben felvételre kerül. Az EPA és a DHA etil-észter 90%-os koncentrációt is elérhet, azonban felszívódásuk nem teljes (17). *Higdon* és *mtszai* vizsgálata szerint a halolaj alkalmazását követően jelentős mértékben csökken az LDL foszfolipid és koleszterin-észter tartalma, ezáltal a halolaj nem fokozta az LDL oxidálhatóságát (18). *Bordoni* és *mtszai* vizsgálatai szerint a szívizom képes deszaturálni az alfa-linolénsavat (19). Az n-3 zsírsav mellett alkalmazott n-6 zsírsav részlegesen gátolta az n-3 EPA-vá és DHA-vá történő átalakulását. *Das* és *mtszai* a plazma foszfolipid frakciót vizsgálták egészséges kontroll egyénekben, valamint diabetes mellitusban, koronáriabetegségben és hipertóniában szenvedő egyénekben. Azt találták, hogy az egészséges csoporthoz képest az esszenciális zsírsavak alacsonyabb szintet mutattak mindhárom betegcsoportban (20). Ennek azért is van jelentősége, mert az arachidonsav és az EPA a prosztaglandin E₁ prekursora. Ezek hiánya gátolja a Pgl₂ és a Pgl₃ termelődését. A Pgl₂ és a Pgl₃ gátolja a trombocita-aggregációt, vazodilatátor hatást fejt ki és megakadályozza a trombózis, valamint az ateroszklerózis kifejlődését. Amennyiben csökkent a Pgl₂ és a Pgl₃ szintje, ez a kedvező hatás elmarad.

Galli és *mtszai* szerint az EPA és a DHA három módon képes befolyásolni az aterogenezist. Egyrészt vetélkednek az oxigenázért az arachidonsavval, ezáltal kevésbé aktív metabolitok képződnek. Másrészt a plazma lipoproteinek foszfolipidjéhez kötődve módosítják a lipidek metabolizmusát. Harmadrészt a trombocita és leukocita EPA és DHA tartalom megváltozása a trombocita inositol-

foszfát csökkenéséhez, és így az aggregáció csökkenéséhez vezet, valamint a leukocita-funkció módosulását hozza létre (21).

Az omega-3 zsírsavak a membránba beépülve megváltoztatják annak fluiditását. A membránhoz kötött omega-3 zsírsav és telített zsírsav hányados fontos jellemzője lehet a membrán működésének (22). Ezt bizonyítja *Siskovick* és *mtsai* vizsgálata is, melyben azt mutatták ki, hogy a szívmegeállás rizikója jelentős mértékben nőtt akkor, ha ez az arány 3% vagy az alatt volt (23). Egy másik tanulmány úgy találta, hogy a 0-4% közötti arány nemkívánatos, a 4-8% közötti arány közbenső, és a 8-10% közötti arány az elfogadható (24).

OMEGA-3 ZSÍRSAV ÉS STATIN EGYÜTTES ALKALMAZÁSÁNAK TAPASZTALATAI

Mindrescu és *mtsai* magas rizikójú diszlipidemiás és endotheliális diszfunkcióban szenvedő 30 beteget vizsgáltak. A betegek egyik része 10 mg rosuvastatin és 4 g omega-3 zsírsavat kapott. A betegek másik csoportja először 10 mg rosuvastatin kezelésben részesült 4 hétig, majd ezt követően kapott rosuvastatin kezelés mellé omega-3 zsírsavat. Az omega-3+rosuvastatin kezelt csoportban javult az endothel-függő vazodilatáció. Ez a hatás megszűnt a statin monoterápia mellett. A rosuvastatin önmagában nem javította az endothel-függő vazodilatációt, de az omega-3 hozzáadását követően mindkettő szignifikánsan javult (25). Ez a hatás a nitrogén-oxidon keresztül valósul meg. A nitrogén-oxid szintézis károsodása, vagy a NO kiáramlás csökkenése vezethet az endotheliális diszfunkcióhoz (26-28). Ezen kívül más mediátorok, így a prostanoidok is szerepet játszhatnak az endotheliális diszfunkcióban. Az omega-3 zsírsavak csökkentik a trigliceridszintet, növelik a HDL-szintet, gyulladásgátló hatásúak, anti-trombotikus, antiaritmiás hatással rendelkeznek és az endothel-relaxációt segítik elő (29, 30). A statinok koleszterin-csökkentő hatáson kívül egy úgynevezett pleiotróp hatással javítják az endotheliális funkciót, csökkentik az oxidatív stresszt és gyulladáscsökkentő hatást fejtenek ki (31, 32). *Avest* és *mtsai* azt mutatták ki, hogy a rosuvastatin nem befolyásolja az endotheliális

funkciót, annak ellenére, hogy a lipidprofil és a gyulladásos markereket javította (33). Az omega-3 zsírsavak elősegítik az endothel-relaxációt és a vaszkuláris compliance-t (34). Korábban azt feltételezték, hogy az omega-3 zsírsavak módosítják a különböző statinok hatását. Az esszenciális zsírsavak hiánya gyakran a HMGCoA-reduktáz aktivitás fokozódásával társul, ami gátolja a statinok lipidcsökkentő hatását (35). Ez a megfigyelés magyarázhatja azt, hogy miért javul az endothel-diszfunkció az omega zsírsavak jelenlétében. *Engler* és *mtsai* spontán hipertenzív patkányokat vizsgálva kimutatták, hogy az EPA és a DHA fokozta az endothel-függő és endothel-független vazodilatációt (36). A DHA-nak az endothelialis membránban történő szelektív felvétele fokozza a membrán fluiditását, a kalcium-beáramlást, a NO-szintézist és a kiáramlást. Omega-3 zsírsavak javították az endothel-függő dilatációt hiperkoleszterinemiás betegekben (37). Ez a hatás főleg a halolaj kapszula DHA tartalmával függött össze (38). A többszörösen telített omega-3 zsírsavak védenek a vazospasmus és a trombózis ellen, amely hatás a fokozott NO kiáramlással, a prosztaciklin szintézissel és a tromboxan szintézisének gátlásával magyarázható (39). A rosuvastatin+omega-3 zsírsav együttes alkalmazásakor létrejött vazodilatáció vizsgálatában a betegek megfelelően reagáltak a rosuvastatin kezelésre, 17-25%-os LDL csökkenés alakult ki. Az omega-3 zsírsav statinhoz történő hozzáadása tovább csökkentette az LDL-szintet és szignifikánsan csökkentette a triglyceridszintet is. A lipidprofil-változás mértéke nem mutatott korrelációt az endothel-függő vazodilatációval, ami arra utal, hogy más mechanizmus útján jön létre ez a hatás (38). Korábbi vizsgálatok kimutatták azt, hogy a 4 g omega-3 zsírsav adása szignifikánsan csökkentette a trigliceridszintet, a VLDL-trigliceridszintet, a triglicerid/HDL arányt és növelte a HDL-szintet. *Valdivielso* és *mtsai* azt vizsgálták, hogy 2-es típusú diabéteszes betegekben 80 mg fluvastatin kezelés hogyan befolyásolja az intesztinális lipoprotein metabolizmust, és hogy 4 g omega-3 zsírsav hozzáadása a fluvastatin kezeléshez milyen hatással van az apoB48 és apoB100 koncentrációjára. A fluvastatin hatására 26%-os apoB100 csökkenést és 14%-os apoB48 csökkenést találtak. Az apoB48

csökkenése fluvastatin hatására nem volt szignifikáns. Az omega-3 zsírsav hozzáadását követően az apoB100 szintje 32%-kal csökkent, ami a fluvastatin kezeléshez képest nem változott szignifikánsan, míg az apoB48 szintje 36%-kal szignifikánsan csökkent (40). Ezek az adatok arra utalnak, hogy az omega-3 zsírsav alkalmazása posztprandiális lipidek csökkenését hozhatja létre. 2-es típusú diabéteszre jellemző a hipertrigliceridémia, az alacsony HDL, a kicsi denz-LDL növekedése, valamint a posztprandiális hiperlipidémia előfordulása. Ezek növelik a vaszkuláris rizikót (41). A posztprandiális lipoprotein részecskék experimentális állatkísérletek alapján aterogénnek bizonyultak (42). Ezt bizonyította számos esetkontrollos tanulmány is (43). Posztprandiális hipertrigliceridémia jobb előrejelzője a vaszkuláris rizikónak, mint az éhomi trigliceridérték (44). A posztprandiális trigliceridek a carotis és a perifériás ateroszklerózis független rizikótényezőinek bizonyultak (45, 46). *Harris* és *mtsai* azt mutatták ki, hogy az omega-3 zsírsav adása hipertrigliceridemiás vagy kevert hiperlipoproteinemiás egyéneknél gyakran az LDL kismértékű emelkedését eredményezte (47). *Boizel* és *mtsai* arra mutattak rá (48), hogy tanulmányukban a triglicerid/HDL arány jelentős korrelációt mutatott az LDL méretével, ami arra utalhat, hogy a kismértékű LDL növekedés a kevésbé aterogén nagy LDL növekedését okozta. *Davidson* és *mtsai* vizsgálatai azt igazolták, hogy az omega-3 adása kedvező hatást fejtett ki a non-HDL-szintekre a statin alkalmazása mellett is hipertrigliceridemiás egyéneknél (49). Az omega-3 triglicerid csökkentő hatása a máj VLDL képzésének csökkenéséről, a zsírsav oxidációra gyakorolt kedvező hatással és a VLDL clearance fokozásával magyarázható (50). Experimentális tanulmányok arra hívták fel a figyelmet, hogy az omega-3 zsírsav csökkenti az intesztinális lipoprotein termelését (51), ami obez, inzulinrezisztens betegekben fokozódik (52, 53). Ezen kívül fokozzák a kilomikron lebontását és csökkentik a VLDL-szintézist (54). A JELIS (Japan Epa Lipid Intervention Study) tanulmányban a statin+omega-3 zsírsav kombinációt vizsgálták a statin monoterápiával szemben. Azt találták, hogy 19%-kal csökkent a major koronária események száma a kombinációs kezelés során a statin

monoterápiához képest (55). A COMBOS (COMBination of prescription Omega-3 statin) tanulmányban simvastatin monoterápiát a simvastatin+omega-3 zsírsav kombinációs terápiával hasonlították össze, és azt mutatták ki, hogy a kombinációs terápia a trigliceridszintet és a non-HDL lipidszinteket csökkentette, míg a HDL-szintet növelte a monoterápiához képest (49). Ezek az adatok is hozzájárultak ahhoz, hogy a 2007-es NLA (National Lipid Association) arra az elhatározásra jutott, hogy az omega-3 zsírsav adása biztonságos választás a triglicerid csökkentésére (56). Az előbb említett hatások részben magyarázatot adnak a trigliceridszint csökkentésre és a HDL emelésre. A kérdés az, hogy az omega-3 zsírsavak alkalmazása milyen hatással lehet a klinikai végpontokra.

A TÖBBSZÖRÖSEN TELÍTETLEN ÉS AZ OMEGA-3 ZSÍRSAVAK HATÁSA A KARDIOVASZKULÁRIS ESEMÉNYEKRE

A tengeri eredetű omega-3 zsírsavak kedvező kardiovaszkuláris hatására a Grönlandon végzett epidemiológiai vizsgálatok hívták fel a figyelmet. Az itt élő kalória szükségletük jelentős részét zsír formájában fedezik, és mégis alacsony a kardiovaszkuláris halálozás, amely azzal magyarázható, hogy a zsiradék csaknem 100%-át a tengerben élő állatok zsírjából nyerik, amelyek igen nagy százalékban tartalmaznak többszörösen telítetlen zsírsavakat. Más prospektív vizsgálatok is megerősítették azt, hogy a telítetlen zsírsavak bevitel csökkenti a kardiovaszkuláris halálozást. Lényeges lehet a genetikai predispozíció szerepe is (57). A Los Angeles Veterans tanulmány viszonylag korán, már 1959-ben elkezdődött, és 8 és fél éven keresztül követték a 846 tanulmányba bevont beteget, akik átlagéletkora 66,5 év volt. A betegek diétás kezelésben részesültek. A diéta célja részben az össz-zsírbevitel csökkentése, másrészt a telített és telítetlen zsírok arányának megváltoztatása a telítetlen zsiradék bevitelének növelése formájában. Ennek eredményeként 20%-os összkoleszterin-csökkenés mellett az ateroszklerózis incidenciájának és az ateroszklerotikus eredetű halálozásnak a 31%-os csökkenését találták változatlan ösztromortalitás mellett (58). Az Oslo

Primary Prevention Trialban 1237 beteget követték 5 éven keresztül, és azt találták, hogy a 604 diétás kezelésben részesült betegnél a 628 kontroll egyénhez képest 13,3%-os koleszterincsökkenés és a koronária események 42,7%-os csökkenése volt észlelhető, amit az ösztromortalitás szignifikáns változása kísért (59).

A GISSI-vizsgálatban definitív koszorúér-betegségben szenvedő egyéneknél azt nézték, hogy a táplálék omega-3 zsírsavakkal történő kiegészítése csökkenti-e a koszorúér-betegségben szenvedő egyének morbiditását és mortalitását. A tanulmányba 11.324 olyan beteget vontak be, akiknél a bevonást megelőző 3 hónapban miokardiális infarktus zajlott. A betegeket 4 csoportra osztották. Az első csoport 850 mg EPA-t és DHA-t tartalmazó koncentrátumot kapott, a második csoport 300 mg szintetikus á-tokoferolt, a harmadik csoport az előző kettő kombinációját, míg a negyedik kontroll csoport egyik szert sem kapta. A vizsgálatba bevont betegek kevesebb, mint 5%-a szedett koleszterincsökkentő szert. Az E-vitamin alkalmazása mellett minimálisan észleltek kedvező hatást, míg az omega-3 zsírsav csoportban kifejezettebb volt ez a kedvező hatás, mind az ösztromortalitás, mind a kardiovaszkuláris halálozás tekintetében, 45%-kal csökkent a hirtelen szívhalál kockázata. Napi 850 mg omega-3 zsírsav hatására 6 hónapos kezelést követően a trigliceridszint szignifikáns mértékben csökkent a kontroll egyénekéhez viszonyítva (60). Ez a tanulmány is azt mutatja, hogy a viszonylag kedvező táplálkozási körülmények (mediterrán étrend) között élő populációban alkalmazott többszörösen telítetlen zsírsavak bevitel a kardiovaszkuláris események szempontjából kedvező hatást fejtett ki. Érdekes az is, hogy a hasonló betegpopulációban végzett CARE-vizsgálat klinikai eredményei szerényebbek voltak a GISSI-vizsgálat eredményeihez képest (61). A Diet and Reinforcement tanulmányban (DART) az omega-3 zsírsavak alkalmazása még kifejezettebb hatást fejtett ki (62). Ezt a vizsgálatot Wales-ben végezték, ahol három különböző diétás intervenció hatását elemezték 2033 miokardiális infarktuson átesett betegnél. A cél az volt, hogy a teljes zsírbevitel ne haladja meg az energia 30%-át. A vizsgálatba bevont egyének naponta legalább 18 g élelmi rostot, vagy hetente 200-400 g olajos

halat fogyasszanak. Azon csoportban, ahol a betegek a halat nem tudták elfogyasztani, ott a hal helyett 3 halolaj kapszulát ajánlottak fel helyettesítőként, ami 900 mg EPA és DHA bevitelét jelentette. 2 évig követték a betegeket és vizsgálták a kardialis események és az ösztromortalitás alakulását. Az ösztromortalitás a kontroll csoportban 12,8%-nak, míg a halat fogyasztó csoportban 9,3%-nak adódott. Ez 27%-os ösztromortalitás csökkenést jelent. A halolaj kapszulát fogyasztó csoportban is szignifikánsan csökkent a halálozás, ami arra utal, hogy az omega-3 zsírsavak jelentős szerepet játszanak az ösztromortalitás és a kardiovaszkuláris halálozás csökkentésében. A DART-vizsgálat arra is felhívta a figyelmet, hogy az omega-3 zsírsavak fogyasztása elsősorban a halálos eseményeket befolyásolta kedvezően. Ez arra utalhat, hogy az omega-3 zsírsavak esetleg a myocardiumot védik az iszkémia károsító hatásától, és így előzik meg a halálos kimenetű aritmia kialakulását. A GISSI-vizsgálatban észlelt 30%-os kardiovaszkuláris halálozás csökkenés is ezt támaszthatja alá. A Lyon Diet Heart Study-ban az α -linolénsav/linolsav arány a tanulmány kezdetekor 1:20 volt, majd az alkalmazott diétás kezelés hatására normalizálták az arányt és ennek eredményeként igen jelentős kardiovaszkuláris csökkentő hatást értek el (63). Mai ismereteink szerint a linol/linolénsav arány optimuma 5:1, ezzel szemben jelenlegi táplálkozásunk mellett ez az arány 15-16:1. A linolsavat a napraforgó-, szójaolaj mintegy 50-70%-ban, a linolénsavat a szója-, repceolaj 7-10%-ban tartalmazza.

Cukorbetegségeken végzett AFFORD- (Atorvastatin Factorial with Omega-3 fatty acids Risk Reduction in Diabetes) vizsgálatban nem tudtak kimutatni reziduális, kardiovaszkuláris rizikócsökkenést (64). Meg kell jegyezni, hogy az omega-3 diétás kiegészítés nem az FDA szabályozás szerint történt, nagyobb dózisú halolaj készítmény alkalmazása szükséges ahhoz, hogy egyenlő mértékű omega-3 zsírsavat juttassanak be, mint a tanulmányban alkalmazott készítmények (54).

Az omega-3 zsírsavak kardiovaszkuláris prevencióban való alkalmazása az endogén és exogén lipidmetabolizmusra gyakorolt kedvező hatása révén ajánlatos. Előnyös lehet mindkét nemből, de még idős életkorban is (65, 66). Ennek

eredményeként csökkenti a triglicerid-szintet, emeli a HDL-C-szintet. Az endotheliális hatás következtében javítja az endothelium-függő vazodilatációt. A triglicerid csökkentő és HDL emelő hatása révén jelentős szerepet kaphat a reziduális kardiovaszkuláris rizikó csökkenésében. A bemutatott statin+omega-3 zsírsav együttes alkalmazás arra hívja fel a figyelmet, hogy olyan plusz előnyöket hordozhat, amelyekkel nemcsak a teljes lipidkontrollt segíthetik elő, hanem az ateroszklerózis kezdeti szakaszában nagy jelentőséggel bíró endotheliális diszfunkciót is mérsékelhetjük. Egyéb triglicerid csökkentő és HDL emelő hatással rendelkező lipidcsökkentő gyógyszerekhez képest nem kell számolni mellékhatásokkal, ezért biztonságos kombinációs alternatívát nyújthat a diszlipémiás betegek számára.

KOENZIM Q₁₀ ESETLEGES STATIN MELLÉKHATÁST CSÖKKENTŐ HATÁSA

Az LDL csökkentésre a statinok egyike gyakori mellékhatása a myopathia, aminek jelzője lehet a kreatinin-kináz (CK) emelkedés (67, 68). Az izomfájdalom 1-7%-ban fordul elő a statint szedők között. Gyakran a proximális izmokban érezhető fájdalom CK emelkedés nélkül, máskor az izomfájdalom mellett enyhe CK emelkedés észlelhető, súlyosabb esetben myositis alakul ki, majd myopathia, rhabdomyolissal, myoglobinuriával és veseelégtelenséggel (69-71). Ezek a háttérben az áll, hogy a statinok gátolják a mevalonát képződését, ezen keresztül a geranyl-pirofoszfát, a farnezil-pirofoszfát és az ubiquinon szintézist. Az ubiquinon vagy Q₁₀ szükséges

a mitokondrium belső membránján elhelyezkedő enzimeken történő proton transzferhez: amennyiben a proton nem tud az enzimszereken továbbjutni, ubiquinon hiány miatt csökken az izomsejtek ATP képződése, a külső és belső hatásokra érzékenyebbeké válnak, könnyebben károsodnak és myopathia alakulhat ki. Ezeket a feltételezéseket igazolták azok a tanulmányok, amelyekben a statinkezelés mellett a mitochontriális és szérumban koenzim Q₁₀ csökkenését, valamint ennek következményeként az elektrontranszport-lánc aktivitásának csökkenését észlelték (72, 73). Ezen megfigyelésből kiindulva végeztek humán és állatkísérleteket a koenzim Q₁₀-re vonatkozólag statinkezelés mellett. Állatkísérletekben nem csak vázizomban, hanem a myocardiumban is a mitochontriális működés csökkenését figyelték meg (74, 75). Más szerzők, így például Nakahara és mtsai nem találtak szignifikáns ubiquinon csökkenést a vázizomban statinterápia alkalmazása mellett nyulakban (76). Humán vizsgálatokban a plazma ubiquinon szintje statinkezelés mellett csökkenést mutatott, de ez részint tulajdonítható volt annak, hogy a molekula főképp az LDL-en transzportálódik, az ubiquinon csökkenést az LDL változásával standardizálva nem mutatkozott szignifikáns eltérés az LDL partikulumban koenzim Q₁₀ koncentrációjában (70, 77, 78). A statinkezelés mellett a vázizomban található ubiquinon szintjére vonatkozó humán tanulmányok is ellentmondásosak (79), hat hónapos, napi 20 mg simvastatinnal való kezelés nem eredményezett szignifikáns ubiquinon csökkenést a vázizomban (80). Más humán vizsgálat arra hívta fel a figyelmet, hogy a koenzim Q₁₀ szupplemen-

táció csökkenti a statin indukálta myopathia tüneteit (80, 81) Silver és mtsai echokardiográfiával vizsgálva a diasztolés diszfunkciót, azt mutatták ki, hogy a statin-indukálta diasztolés diszfunkció, amelyet a napi 20 mg atorvastatin váltott ki, 300 mg ubiquinon szedése mellett javult (82). Más tanulmányok a koenzim Q₁₀ feltételezett kedvező hatását humán vizsgálatokban nem igazolták (83, 84).

A koenzim Q₁₀ szupplementáció effektivitása még további vizsgálatokat igényel, de ez olyan terápiás alternatívát jelenthet, amellyel a statinok egy gyakori mellékhatása csökkenhet, és ha e mellé még olyan kiegészítést adhatunk, mint az omega-3 zsírsav, ami nem fokozza a mellékhatásokat, de javítja és potenciózza a statinok lipidekre gyakorolt hatását, jelentős mértékben fokozhatjuk a hatékonyságot és elősegíthetjük a betegek jobb compliance-ét.

A fejlett nyugati országokban az idősebb korosztály több mint 40%-ánál észlelhető a metabolikus szindróma (85). Egyre nagyobb számban fordul elő a 2-es típusú diabétesz, amelyek olyan anyagcsere-változást eredményeznek, aminek következtében a trigliceridszint emelkedik, a HDL-szint csökken és a kicsi denz LDL aránya, valamint a posztprandiális trigliceridszint növekszik. Az omega-3 zsírsav alkalmazása ezekben az állapotokban szinte minden paramétert kedvezően befolyásol. Csökkenti az intesztinális triglicerid termelődését, a máj VLDL termelését, fokozza a HDL-szintet és növeli a nagy LDL mennyiségét, ami nem aterogén, ezáltal jelentős mértékben hozzájárulhat ezen betegek kardiovaszkuláris komplikációinak csökkenéséhez.

IRODALOM

- Barringer TA. III. WOSCOPS. West of Scotland Coronary Prevention Group. *Lancet* 1997; 349: 432-433.
- Downs JR, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA* 1998; 279: 1615-1622.
- Cannon CP, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-1504.
- Nissen SE, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071-1080.
- Barter P, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007; 357: 1301-1310.
- Harris WS: n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1645S-1654S.
- Miller M, et al. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 724-730.
- Simko RJ, et al. The effects of multiple lipid goal attainment on cardiovascular events and costs. (poster) National Lipid Association Annual Meeting Scottsdale, AZ 2007; Abstract 406.
- Renaud S, Lansman D: Dietary alpha-linolenic acid for Prevention of Cardiovascular Disease. 23th World Congress Fat Research (ISF). Brighton 1999.
- LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282: 2340-2346.
- Thies F, et al. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 477-485.
- von Schacky C. The role of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5: 139-45.
- Bousserouel S, et al. Different effects of n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids on the activation of rat smooth muscle cells by interleukin-1 beta. *J Lipid Res* 2003; 44: 601-611.
- Yli-Jama P, et al. Serum non-esterified very long-chain PUFA are associated with markers of endothelial dysfunction. *Atherosclerosis* 2002; 164: 275-281.
- Vallve JC, et al. Unsaturated fatty acids and their oxidation products stimulate CD36 gene expression in human macrophages. *Atherosclerosis* 2002; 164: 45-56.
- Ergas D, et al. n-3 fatty acids and the immune system in autoimmunity. *Isr Med Assoc J* 2002; 4: 34-38.

17. Introzzi A, et al. Incorporation of squid oil fatty acids to plasma lipoproteins in rats. *Medicina (B Aires)* 1991; 51: 143–147.
18. Higdon JV, Du SH, Lee YS, et al. Supplementation of postmenopausal women with fish oil does not increase overall oxidation of LDL ex vivo compared to dietary oils rich in oleate and linoleate. *J Lipid Res* 2001; 42: 407–418.
19. Rose DP, Connolly JM. Omega-3 fatty acids and alpha-linolenic acids in cultured cardiomyocytes: effect of different N-6 and N-3 fatty acid supplementation. *Mol Cell Biochem* 1996; 157: 217–222.
20. Das UN. Essential fatty acid metabolism in patients with essential hypertension, diabetes mellitus and coronary heart disease. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1995; 52: 387–391.
21. Galli C, et al. Dietary fatty acids, serum lipids, platelet biochemistry and function. *Wien, Klin Wochenschr* 1989; 101: 267–271.
22. Rose DP, Connolly JM. Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. *Pharmacol Ther* 1999; 83: 217–244.
23. Siscovick DS, et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA* 1995; 274: 1363–1367.
24. Harris WS, von Schacky C. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med* 2004; 39: 212–220.
25. Mindrescu C, et al. Omega-3 fatty acids plus rosuvastatin improves endothelial function in South Asians with dyslipidemia. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 1439–1447.
26. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 168–175.
27. Faulx MD, Wright AT, Hoyt BD. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J* 2003; 145: 943–951.
28. Corretti MC, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 257–265.
29. Das UN. Beneficial effect(s) of n-3 fatty acids in cardiovascular diseases: but, why and how? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000; 63: 351–362.
30. Calder PC. n-3 Fatty acids and cardiovascular disease: evidence explained and mechanisms explored. *Clin Sci (Lond)* 2004; 107: 1–11.
31. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45: 89–118.
32. Laufs U, et al. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1129–1135.
33. ter Avest E, et al. Effects of rosuvastatin on endothelial function in patients with familial combined hyperlipidaemia (FCH). *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1469–1476.
34. Goode GK, Garcia S, Heagerty AM. Dietary supplementation with marine fish oil improves in vitro small artery endothelial function in hypercholesterolemic patients: a double-blind placebo-controlled study. *Circulation* 1997; 96: 2802–2807.
35. Das UN. Essential fatty acids as possible mediators of the actions of statins. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2001; 65: 37–40.
36. Engler MB, Engler MM, Ursell PC. Vasorelaxant properties of n-3 polyunsaturated fatty acids in aortas from spontaneously hypertensive and normotensive rats. *J Cardiovasc Risk* 1994; 1: 75–80.
37. Engler MM, et al. Docosahexaenoic acid restores endothelial function in children with hyperlipidemia: results from the EARLY study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004; 42: 672–679.
38. Mori TA, et al. Differential effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on vascular reactivity of the forearm microcirculation in hyperlipidemic, overweight men. *Circulation* 2000; 102: 1264–1269.
39. McVeigh GE, et al. Dietary fish oil augments nitric oxide production or release in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36: 33–38.
40. Valdivielso P, et al. Omega 3 fatty acids induce a marked reduction of apolipoprotein B48 when added to fluvastatin in patients with type 2 diabetes and mixed hyperlipidemia: a preliminary report. *Cardiovasc Diabetol* 2009; 8: 1.
41. Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia* 2003; 46: 733–749.
42. Proctor SD, Mamo JC. Intimal retention of cholesterol derived from apolipoprotein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1595–1600.
43. Lopez-Miranda J, Williams C, Lairon D. Dietary, physiological, genetic and pathological influences on postprandial lipid metabolism. *Br J Nutr* 2007; 98: 458–473.
44. Nordestgaard BG, et al. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007; 298: 299–308.
45. Teno S, Uto Y, Nagoshima H, et al. Association of postprandial hypertriglyceridemia and carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1401–1406.
46. Valdivielso P, Hidalgo A, Rioja J, et al. Smoking and postprandial triglycerides are associated with vascular disease in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2007; 194: 391–396.
47. Harris WS, Miller M, Tighe AP, Davidson MH, Schaefer EJ. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: clinical and mechanistic perspectives. *Atherosclerosis* 2008; 197: 12–24.
48. Boizel R, et al. Ratio of triglycerides to HDL cholesterol is an indicator of LDL particle size in patients with type 2 diabetes and normal HDL cholesterol levels. *Diabetes Care* 2000; 23: 1679–1685.
49. Davidson MH, et al. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007; 29: 1354–1367.
50. Jacobson TA. Role of n-3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1981S–1990S.
51. Levy E, Sphah S, Ziv E, et al. Overproduction of intestinal lipoprotein containing apolipoprotein B-48 in *Psammomyces obesus*: impact of dietary n-3 fatty acids. *Diabetologia* 2006; 49: 1937–1945.
52. Duez H, et al. Hyperinsulinemia is associated with increased production rate of intestinal apolipoprotein B-48-containing lipoproteins in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1357–1363.
53. Hogue JC, et al. Evidence of increased secretion of apolipoprotein B-48-containing lipoproteins in subjects with type 2 diabetes. *J Lipid Res* 2007; 48: 1336–1342.
54. Park Y, Harris WS. Omega-3 fatty acid supplementation accelerates chylomicron triglyceride clearance. *J Lipid Res* 2003; 44: 455–463.
55. Yokoyama M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolemic patients (JELIS): a randomized open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369: 1090–1098.
56. Bays HE. Safety considerations with omega-3 fatty acid therapy. *Am J Cardiol* 2007; 99: 35C–43C.
57. Antal M, et al. Incidence of risk factors in parents with acute myocardial infarction at young age and in their children. *Orv Hetil* 2004; 145: 2477–2483.
58. Schoch HK. The US Veterans Administration. *Adv Exp Med Biol* 1968; 4: 405–420.
59. Hjermann I, et al. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. Report from the Oslo Study Group of a randomized trial in healthy men. *Lancet* 1981; 2: 1303–1310.
60. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447–455.
61. Sacks FM, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–1009.
62. Burr ML, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 2: 757–761.
63. de Lorgeril M, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 343: 1454–1459.
64. Holman RR, Paul S, Farmer A, et al. Atorvastatin in Factorial with Omega-3 EE90 Risk Reduction in Diabetes (AFORRD): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52: 50–59.
65. Rurik I. Evaluation on lifestyle and nutrition among Hungarian elderly. *Z Gerontol Geriatr* 2004; 37: 33–36.
66. Rurik I. Nutritional differences between elderly men and women. Primary care evaluation in Hungary. *Ann Nutr Metab* 2006; 50: 45–50.
67. Brewer HB Jr. Benefit-risk assessment of Rosuvastatin 10 to 40 milligrams. *Am J Cardiol* 2003; 92: 23K–29K.
68. Davidson MH. Rosuvastatin safety: lessons from the FDA review and post-approval surveillance. *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3: 547–557.
69. Yoshida H, Ishikawa T, Ayaori M, et al. Effect of low-dose simvastatin on cholesterol levels, oxidative susceptibility, and antioxidant levels of low-density lipoproteins in patients with hypercholesterolemia: a pilot study. *Clin Ther* 1995; 17: 379–389.
70. Laaksonen R, Jokelainen K, Sahi T, et al. Decreases in serum ubiquinone concentrations do not result in reduced levels in muscle tissue during short-term simvastatin treatment in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57: 62–66.
71. Laaksonen R, Jokelainen K, Laakso J, et al. The effect of simvastatin treatment on natural antioxidants in low-density lipoproteins and high-energy phosphates and ubiquinone in skeletal muscle. *Am J Cardiol* 1996; 77: 851–854.
72. Littarru GP, Langsjoen P. Coenzyme Q10 and statins: biochemical and clinical implications. *Mitochondrion* 2007; 7 Suppl: S168–S174.
73. Duncan AJ, Hargreaves IP, Damian MS, et al. Decreased ubiquinone availability and impaired mitochondrial cytochrome oxidase activity associated with statin treatment. *Toxicol Mech Methods* 2009; 19: 44–50.
74. Diebold BA, Bhagavan NV, Guillory RJ. Influences of lovastatin administration on the respiratory burst of leukocytes and the phosphorylation potential of mitochondria in guinea pigs. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1200: 100–108.
75. Satoh K, Yamato A, Nakai T, et al. Effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on mitochondrial respiration in ischaemic dog hearts. *Br J Pharmacol* 1995; 116: 1894–1898.
76. Nakahara K, et al. Myopathy induced by HMG-CoA reductase inhibitors in rabbits: a pathological, electrophysiological, and biochemical study. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998; 152: 99–106.
77. Tomasetti M, Alleva R, Solenghi MD, et al. Distribution of antioxidants among blood components and lipoproteins: significance of lipids/CoQ10 ratio as a possible marker of increased risk for atherosclerosis. *Biofactors* 1999; 9: 231–240.
78. Davidson M, McKenney J, Stein E, et al. Comparison of one-year efficacy and safety of atorvastatin versus lovastatin in primary hypercholesterolemia. Atorvastatin Study Group I. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1475–1481.
79. Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2231–2237.
80. Thibault A, Samid D, Tompkins AC, et al. Phase I study of lovastatin, an inhibitor of the mevalonate pathway, in patients with cancer. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 483–491.
81. Kim WS, Kim MM, Choi HJ, et al. Phase II study of high-dose lovastatin in patients with advanced gastric adenocarcinoma. *Invest New Drugs* 2001; 19: 81–83.
82. Silver MA, Langsjoen PH, Szabo S, et al. Effect of atorvastatin on left ventricular diastolic function and ability of coenzyme Q10 to reverse that dysfunction. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1306–1310.
83. Mabuchi H, Nohara A, Kobayashi J, et al. Effects of CoQ10 supplementation on plasma lipoprotein lipid, CoQ10 and liver and muscle enzyme levels in hypercholesterolemic patients treated with atorvastatin: a randomized double-blind study. *Atherosclerosis* 2007; 195: e182–e189.
84. Schaars CF, Stalenhoef AF. Effects of ubiquinone (coenzyme Q10) on myopathy in statin users. *Curr Opin Lipidol* 2008; 19: 553–557.
85. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356–359.