

Obregón Oswaldo<sup>1</sup>, Gestne Aure<sup>1</sup>, Lares Mary<sup>1</sup>, Castro, Jorge<sup>1</sup>, Stulin Irene<sup>2</sup> Martínez J<sup>3</sup>, Rivas K<sup>2</sup> Martínez Odesa<sup>3</sup> y Aponte A<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo,

<sup>2</sup>Servicio de Endocrinología del Hospital Vargas Caracas-Venezuela.

<sup>3</sup>Policlinica Pempaire Maracaibo

Dirección de correspondencia: Dr. Obregón Oswaldo. Servicio de Endocrinología, Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo. San Martín. Caracas-Venezuela.

Teléfono: +5802127626705

Email: oswaldobregon@hotmail.com

Recibido: 18/11/2009

Aceptado: 23/12/2009

6

## Resumen

**L**as Estatinas son elaboradas para eliminar el riesgo cardiovascular al reducir LDL (colesterol de baja densidad), pero el evento coronario agudo sigue ocurriendo en 40% de las personas que presentaban colesterol total por debajo de lo normal. El objetivo de este estudio fue evaluar si dentro de los efectos pleiotropicos de las estatinas se podía reducir el FNT $\alpha$  y con ello probar sus efectos antioxidantes e inflamatorios. Se evaluaron 21 pacientes, con hipercolesterolemia al ingreso y después de 8 semanas de recibir 40 mg de Simvastatina, se le realizó: Colesterol, Triglicéridos, HDL, LDL, Glicemia, Creatinina, Acido Úrico, PCR, IL-1, IL-6, IL-10, TNF $\alpha$ , SOD y 8-Isoprostanos F2. Se utilizó la prueba t de student. La estatina, mas allá de disminuir LDL es eficaz en disminuir variables que participan en la respuesta oxidativa e inflamatoria, mecanismo fisiopatológico constantes en las enfermedades cardiovasculares y metabólicas.

**Palabras claves:** factor de necrosis tumoral alfa, estatinas, colesterol, riesgo cardiovascular.

## Introducción

**L**as Estatinas son drogas elaboradas para eliminar el riesgo cardiovascular reduciendo niveles del Colesterol y de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), esta es utilizada como marcador de riesgo estándar de oro. La gran cantidad de estudios clásicos en prevención primaria y secundaria en pacientes de alto riesgo parecían aseverar esto, sin embargo el análisis de Framingham que tiene 26 años de seguimiento<sup>1,2</sup> demuestra que el evento coronario agudo ocurría en 40% de las personas que presentaban colesterol total por debajo de lo normal, también demostró que mas del 75% de los pacientes con enfermedad coronaria hospitalizados tenían niveles de colesterol LDL por debajo de 130 mg/dl; igualmente otra serie de trabajos clásicos sobre

## Abstract

**S**tatins are developed to eliminate the risk of heart disease by reducing LDL (low density), but the acute coronary event still happened in 40% of those who had total cholesterol below normal. The aim of this study was to assess whether in the pleiotropic effects of statins could reduce TNF  $\alpha$  and thus prove its antioxidant and inflammatory effects. We evaluated 21 patients with hypercholesterolemia on admission and after 8 weeks of receiving 40 mg simvastatin, we evaluated: Cholesterol, Triglycerides, HDL, LDL, Glucose, Creatinine, uric acid, CRP, IL-1, IL-6, IL-10, TNF, SOD and 8-isoprostanane F2 $\alpha$ . T test was used to student. The statin beyond to reduced LDL is effective in decreasing variables involved in the inflammatory response, consistent pathophysiological mechanism in cardiovascular and metabolic diseases.

**Key words:** Tumor necrosis factor alpha, Statins, cholesterol, cardiovascular risk.

factores de riesgo como colesterol de alta densidad (HDL) coinciden en afirmar que esta lipoproteína y el colesterol no HDL son mejores predictores de enfermedad cardiovascular, lo que pone en duda el concepto de estándar de oro de la LDL. El Dr. Peter Libby<sup>3</sup> plantea que el perfil de riesgo del paciente se está desplazando a la llegada del siglo 21, del LDL al HDL bajo, triglicéridos elevados y LDL pequeña y densa. El armamento con el que contábamos para el tratamiento de la dislipidemia como las estatinas son eficaces y clínicamente probado para abordar los altos niveles de LDL, el flagelo cardiovascular de la segunda mitad del siglo 20. Ahora se debería agregar la obesidad, diabetes, y la hipertrigliceridemia y HDL bajo. Los datos emergentes, que asocian a la hipertrigliceridemia, HDL

bajo y LDL pequeña y densa en relación con la oxidación y la inflamación proporcionan una nueva comprensión de los mecanismos que subyacen a una epidemia creciente de mayor riesgo de aterosclerosis por lo que se debe democratizar los factores de riesgo<sup>3-5</sup>.

La disminución de LDL en diversas directrices siguen siendo unos objetivos del tratamiento con estatinas, pero como observamos incluso en los ensayos en los que el tratamiento con estas, logra una reducción sustancial de las LDL-C, un número significativo de las enfermedades cardiovasculares que siguen produciéndose y el riesgo residual sigue siendo elevado. Estos hallazgos sugieren que otros parámetros diferentes a la LDL, como la lipoproteína de alta densidad de colesterol, triglicéridos, tamaño de las partículas de LDL, la Obesidad y la Diabetes, deben influir en el riesgo de enfermedades cardiovasculares<sup>6</sup>.

Todo esto nos ha llevado a decir que más allá de reducir LDL son beneficiosos los efectos pleiotropicos de las estatinas, que están relacionados con disminuir oxidación e inflamación. Entre las variables que deben ser consideradas en relación con los efectos conocidos de las estatinas y la reducción del riesgo cardiovascular está la relación a su papel en la regulación de la función endotelial, la reducción del estrés oxidativo su poder antiinflamatorio, la disminución de eventos trombóticos y la agregación plaquetaria.

El estudio JUPITER abre una nueva posibilidad en el área de la prevención primaria de la enfermedad coronaria: el tratamiento con estatinas en pacientes con un nivel normal de LDL. El estudio incluyó 17,802 participantes (hombres mayores de 50 años y mujeres mayores de 60 años; casi 13% Hispanos) de 26 países distintos, quienes no tenían historial o síntomas de enfermedad coronaria y tenían un nivel de LDL y CRP menor de 130 mg/dl y 2 mg/L respectivamente. Los individuos fueron asignados aleatoriamente a 2 grupos de tratamiento: rosuvastatina 20 mg al día versus placebo. Los resultados positivos que se fueron observando luego de casi 2 años de seguimiento. El uso de 20 mg de rosuvastatina se asoció a los siguientes efectos: el riesgo de ataque de corazón disminuyó por más de la mitad (54%), el riesgo de derrame cerebral se redujo por casi la mitad (48%) y la mortalidad de los sujetos bajó significativamente (20%)<sup>7</sup>.

Si la enfermedad cardiovascular es multifactorial, determinada por una cantidad de factores de riesgo como por ejemplo el cigarrillo, la resistencia a la insulina, el tipo de ácido graso, el estado postprandial, y que además se caracterizaba por aumento del estrés oxidativo y la inflamación, en la que mecanismos involucrados como la disfunción del adipocito y del endotelio tienen un rol protagónico, entonces las acciones pleiotropicas de las estatinas tendrían un área importante que cubrir al disminuir vías inflamatoria y oxidativas donde están involucradas citoquinas de múltiples acciones como lo es el Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$  (FNT $\alpha$ )<sup>8</sup>.

La aterosclerosis es una enfermedad oxidativa, inflamatoria y postprandial. Las citoquinas como interleukinas, FNT $\alpha$  y factores de crecimiento tienen un papel central en la

aterogenesis y ruptura de la placa, las estatinas inhiben la expresión de mediadores inflamatorios asociados a la formación y estabilidad de la placa de aterosclerosis<sup>9</sup>.

De los biomarcadores de inflamación el más importante es el FNT $\alpha$ , ya que es la citoquina que relaciona vías inflamatorias comunes que se observan en una cantidad de factores de riesgo cardiovasculares como se ven la Diabetes, Obesidad y Dislipidemia aterogénica, en las cuales el mecanismo de resistencia a la insulina juega un papel importante. Sabemos que existen numerosos trabajos que demuestran que la elevación de este factor produce fosforilización de los residuos de serina del precursor del receptor de insulina lo que lleva a resistencia a la insulina<sup>10,11</sup>.

El objetivo de este estudio fue evaluar si dentro de los efectos pleiotropicos de las estatinas se podía reducir el FNT $\alpha$ , y con ello probar sus efectos antioxidantes e inflamatorios.

## Materiales y métodos

**E**studio prospectivo, observacional y analítico de serie de casos. Población: incluyo pacientes de Policlínica Pempaire Maracaibo y Caracas (Hospital Vargas) donde se incluyeron 21 pacientes de ambos sexos, que presentaban como criterio de inclusión hipercolesterolemia, (colesterol total >180 mg/dl discretamente elevado) y que no presentaran diabetes, enfermedad Tiroidea, infección y enfermedad de origen inmunológica, ya que estos constituían los criterios de exclusión. Se evaluaron los pacientes en un periodo de estudio corto de tratamiento: 8 semanas después de recibir 40 mg de Simvastatina.

A cada paciente se le realizó los parámetros bioquímicos: Colesterol, Triglicéridos, Colesterol de alta densidad (HDL), LDL, Glicemia, Creatinina, Acido Úrico, Proteína C reactiva, IL-1, IL-6, IL-10, TNF $\alpha$ , SOD y 8-ISOPROSTANO antes y después del tratamiento.

A cada uno en ayuno de 14 horas, se le extrajo 10 ml de sangre periférica en 2 tubos Vacutainer con EDTA y sin EDTA y fueron centrifugada a 1.000g por 20 minutos y separados el suero y plasma para la determinación de: Colesterol, Triglicéridos, Colesterol de alta densidad (HDL), LDL, Glicemia, Creatinina, Acido Úrico, Proteína C reactiva, empleando kits por método enzimático colorimétrico de Invelab. Se congelo suero y plasma de cada uno de los pacientes para la posterior determinación de IL-1 (valores de referencia normales suero 0-5,4 pg/ml), IL-6 (valores de referencia normales plasma 0 -5,0 pg/ml), IL-10 (valores de referencia normales plasma 1,3 -15,6 pg/ml), TNF $\alpha$ , (valores de referencia normales plasma 0 -17,3 pg/ml), se determinaron por método de Elisa empleando los kits Comercial de Endogen Human. SOD (valores de referencia normales suero 0,025-0,25 Units/ml) y 8-ISOPROSTANO (valores de referencia normales plasma 40-100 pg/ml),

se determinaron por método de Elisa empleando los kits Comercial de Calbiochem, en un Lector de Microplacas Elisa Biotek Instruments, INC.

### Análisis estadístico

A fin de evaluar el posible efecto que pudiera tener el tratamiento sobre los diferentes parámetros bioquímicos. Se evaluó la distribución de las diferencias de medias para muestras dependientes (prueba t para muestras apareadas antes-después), que permite determinar si hay diferencias estadísticamente significativas entre las variables pre y post tratamiento. Entre las ventajas que presenta este tipo de ensayo es que permite el estudio con poco número de muestras y un error de muestreo más pequeño. Empleando el paquete estadístico SSPS versión 17

**E**n la Tabla No. 1 observamos como las variables estudiadas: colesterol total, LDL, IL1, IL6, 8-Isoprostanos, PCR disminuyen en el periodo de 8 semanas a excepción de HDL y SOD que aumentaron, respuesta que esperábamos. La prueba t de student, permitió demostrar que existen diferencias significativas en todos los parámetros estudiados antes y después del tratamiento farmacológico en los pacientes.

El grafico N° 1 demuestra la disminución de LDL, colesterol total, triglicéridos, glicemia y ácido úrico disminuye de manera significativa y en el grafico N° 2 se demuestra como aumento, HDL y superoxido dismutasa.

El grafico N° 3 nos permite observa como disminuyen las variables que representa la respuesta inflamatoria como el FNT $\alpha$ , IL-6 e IL1, PCR y los isoprostanos F2 $\alpha$ , en cuando a la IL10, también se esperaba que se observara un aumento, el cual no ocurrió probablemente por el corto tiempo del estudio y que como sabemos es una citoquina difícil de evaluar.

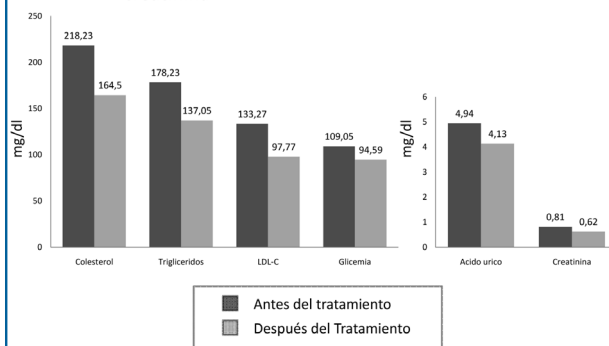
**Tabla n° 1. Valores promedios y desviación estándar de las variables antes y después del tratamiento con simvastatina 40mg**

Parámetro laboratorio clínico	Antes tratamiento	Después tratamiento	Diferencia* (t)
Colesterol Total (mg/dl)	218,23 ± 59,99	164,50 ± 44,15	S (5,540)
Triglicéridos (mg/dl)	178,23 ± 109,54	137,05 ± 56,97	S (2,657)
HDL-Colesterol (mg/dl)	44,86 ± 20,02	47,45 ± 16,28	S (-4,557)
LDL-Colesterol (mg/dl)	133,27 ± 28,82	97,77 ± 32,69	S (5,336)
No-HDL (mg/dl)	173,36 ± 57,53	117,05 ± 47,06	S (5,785)
Glicemia (mg/dl)	109,05 ± 23,31	94,59 ± 13,15	S (4,065)
Acido Urico (mg/dl)	4,94 ± 1,78	4,13 ± 1,59	S (3,303)
Creatinina (mg/dl)	0,81 ± 0,18	0,62 ± 0,23	S (3,005)
PCR	0,41 ± 0,12	0,31 ± 0,10	S (7,868)
IL-1 (pg/ml)	3,73 ± 1,00	3,00 ± 0,96	S (4,411)
IL-6 (pg/ml)	1,39 ± 0,80	1,02 ± 0,45	S (3,858)
IL-10 (pg/ml)	4,78 ± 0,70	3,57 ± 0,67	S (8,650)
SOD (u/ml)	0,59 ± 0,18	0,84 ± 0,16	S (-9,663)
8-Isoprostano (pg/ml)	76,62 ± 15,34	55,00 ± 11,81	S (9,286)
FNT $\alpha$ (pg/ml)	4,53 ± 0,88	3,43 ± 0,70	S (8,274)

\*S = Diferencia Significativa p < 0,05

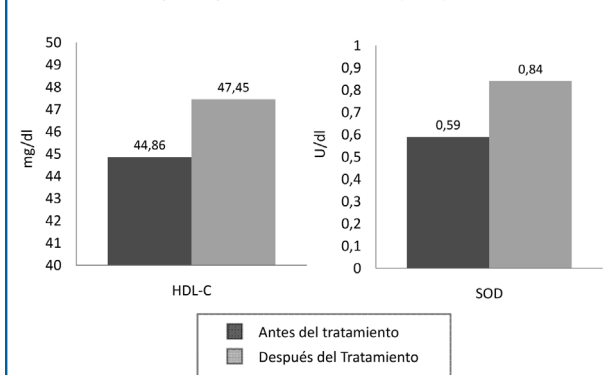
**Gráfico 1**

**Gráfico n°1. Se presentan los valores promedios antes y después del tratamiento para el colesterol total, triglicéridos, Colesterol de LDL (LDL-C), glicemia, ácido úrico y creatinina**



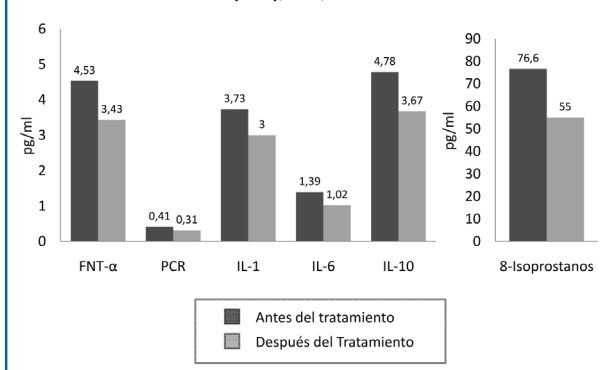
**Gráfico 2**

**Gráfico n°2. Demuestra como aumento colesterol HDL (HDL-C) y la superoxido dismutasa (SOD).**



**Gráfico 3**

**Gráfico n°3. Demuestra la disminución del Factor de Necrosis Tumoral (FNT- $\alpha$ ), 8-isoprostano, Proteína C reactiva (PCR), IL-1, IL-6 e IL-10.**



La inhibición de la HMG-CoA reductasa por parte de las estatinas reduce la actividad de subfamilias de GTPasas pequeñas, que se asocia con inhibición de la prenilación de proteínas y activación de MAP quinasas. Mediante estos efectos, las estatinas tienen actividad inmunomoduladora, incluyendo supresión de la activación de células T, efectos anti inflamatorios sobre macrófagos y neutrófilos e inhibición de varias citoquinas proinflamatorias, como TNF-alfa, IL-6 e IL-8<sup>12</sup>. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa normalizan la secreción por los monocitos de estas citoquinas inflamatorias, y esta acción puede contribuir parcialmente a los efectos anti inflamatorios sistémicos de los agentes hipolipemiantes, esto parece tener un efecto beneficioso sobre la incidencia de eventos cardiovasculares<sup>13</sup>.

El FNT $\alpha$  es una citoquina producida principalmente por los monocitos/macrófagos, tiene varias actividades biológicas que pueden causar cambios fisiológicos comunes en los estados de enfermedad, es miembro de un grupo de otras citoquinas que estimulan la fase aguda de la reacción inflamatoria. La liberación de TNF- $\alpha$  produce activación local del endotelio vascular y aumento de la permeabilidad vascular, que conduce al reclutamiento de las células inflamatorias, inmunoglobulinas y complemento, provocando la activación de los linfocitos T y B. También aumenta la activación y adhesión plaquetaria. A finales de 1980 y principios de 1990, las observaciones realizadas en modelos experimentales de endotoxemia llevaron a la conclusión de que el TNF- $\alpha$  era un requisito previo para la inducción de muchas otras citoquinas inflamatorias<sup>14</sup>. La inyección de Lipopolisacáridos en modelos experimentales con animales o en voluntarios humanos condujo a la aparición de TNF- $\alpha$  en el torrente sanguíneo antes de que cualquier otras citoquinas pudiera ser detectada. Además, los experimentos realizados con anti-TNF-anticuerpos indicó que el bloqueo de TNF- $\alpha$  a la endotoxina bacteriana o inducida por los modelos de choque llevaba a una disminución dramática de los niveles de otras citoquinas medidas en la sangre, pero además se demostró también que la expresión de citoquinas proinflamatorias es significativamente disminuido en apoE-/- ratones deficientes en TNF en comparación con apoE-/- ratones, aunque hay que tomar en cuenta que no es totalmente abolida<sup>13,15</sup>.

Uno de los grandes aportes de nuestro trabajo es la disminución del FNT $\alpha$ , ya que hoy en día sabemos que las vías inflamatorias se encuentran activadas en forma constante en las enfermedades cardiovasculares y metabólicas como Diabetes y Obesidad, y vemos como el FNT $\alpha$  participa perpetuando esta respuesta e involucrándose en alterar vías metabólicas como la de la insulina, inducir disfunción del adipocito produce la disfunción endotelial; entonces todos los tratamientos farmacológicos que disminuyan FNT $\alpha$

tienen beneficios en este tipo de enfermedades. Las estatinas son capaces de disminuir este factor que constituye también un elemento común en la activación de otras citoquinas y el aumento del estrés oxidativo<sup>8</sup>. Las estatinas deben disminuir FNT $\alpha$  e IL6, inhibidores naturales de la óxido nítrico Sintetasa y que son capaces de bloquear al receptos de insulina. La disminución observada de IL6 junto con FNT $\alpha$  participa en mejorar metabolismo de la glucosa y la sensibilidad de la insulina en los tejidos<sup>16</sup>.

En la obesidad y en el Síndrome metabólico también existe un incremento de FNT $\alpha$  e IL6. En el trabajo pudimos observar con el uso de simvastatina una disminución de la glicemia sin que estos pacientes estuvieran bajo algún control dietético o con terapia hipoglicemiante, y este cambio fue estadísticamente significativo<sup>16</sup>.

En el estudio Júpiter un ensayo aleatorio de hombres aparentemente sanos y mujeres con niveles elevados de proteína C-reactiva alta sensibilidad, la rosuvastatina redujo significativamente la incidencia de eventos cardiovasculares mayores, a pesar de que casi todos los participantes del estudio tenían niveles de lípidos en la línea de base que estaban muy por debajo del umbral para el tratamiento de acuerdo a las directrices de prevención actuales. La rosuvastatina también redujo significativamente la incidencia de muerte por cualquier causa. Estos efectos fueron consistentes en todos los subgrupos evaluados, incluidos los grupos habitualmente considerados de bajo riesgo, como las personas con calificaciones de riesgo de Framingham del 10% o menos, aquellos con niveles de colesterol LDL de 100 mg/dl o menos, los que no tienen el síndrome metabólico, y aquellos con niveles elevados de alta sensibilidad la proteína C-reactiva<sup>17</sup>.

En este trabajo se quiere demostrar que es más importante reducir valores FNT $\alpha$  que de PCR ya que la reducción de esta es secundaria a la de FNT $\alpha$ .

Los resultados de este estudio ponen en evidencia que una dosis de estatina en que en nuestro caso fue Simvastatina de 40 mg, es eficaz no solo en disminuir el colesterol total y LDL, si no que también vemos como en un periodo corto de 8 semanas es capaz de disminuir en cualquier nivel las variables que participan en la respuesta inflamatoria como Factor de Necrosis tumoral  $\alpha$ , IL1 e IL6, esto explica los resultados encontrados en el estudio Júpiter que pudo evaluar efectos sobre la respuesta inflamatoria de estas drogas en una gran población reflejando como mecanismo principal el efecto en disminuir PCR y por su puesto el impacto de esto en la reducción de eventos cardiovasculares.

También observamos como en este estudio la estatina fue capaz de disminuir los isoprostanos (marcador de estrés oxidativo) y aumentar la superóxido dismutasa (anti oxidante), lo que lleva a un equilibrio y mejora el estrés oxidativo.

En modelos experimentales de enfermedad renal las estatinas disminuyen el estrés oxidativo, la expresión de moléculas de adhesión, la infiltración de macrófagos en el

endotelio renal, y una disminución de la creatinina a las 8 semanas también fue encontrada en este estudio, variable que puede estar reflejando mejoría de la función renal porque la estatina puede restaurar la disfunción endotelial debida al aumento del estrés oxidativo y la inflamación que pueden afectar en endotelio vascular renal<sup>18</sup>.

Como conclusión final podemos decir que las estatinas mas allá del beneficio de disminuir LDL contribuyen a disminuir la respuesta oxidativa e inflamatoria presentes en las enfermedades cardiovasculares y metabólicas donde el mecanismo de la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo y la inflamación se encuentran en estrecha relación y uno de los grandes aportes de este trabajo es observar la disminución del FNT $\alpha$  como un efecto relevante dentro de las acciones pleiotropicas de las estatinas, ya que esta citoquina participa perpetuando la oxidación, inflamación e interrumpe vías metabólicas como la de la insulina al bloquear su receptor, induce también disfunción del adipocito y de endotelio.

Aunque observamos en este trabajo disminución de IL-10, la cual es anti inflamatorio podemos atribuir este resultado al hecho de que se esta trabajando con una pequeña muestra y todavía esta citoquina continua siendo una variable difícil de estudiar, por lo que este estudio puede servir como base para un estudio poblacional a gran escala y la estandarización de los parámetros estudiados.

### Agradecimiento

A los laboratorios Dollder Venezuela, Diffucap y Chemobras (Brasil) por la colaboración en la realización de este estudio.

### Referencias

1. Miller M. Optimal treatment of dyslipidemia in high-risk patients: intensive statin treatment or combination therapy? *Prev Cardiol.* 2007;10(1):31-5
2. William P. Castelli. Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. *Supplement Atherosclerosis*; 1996 (124):S1-S9.
3. Libby Peter. The Forgotten Majority Unfinished Business in Cardiovascular Risk Reduction. *Journal of the American College of Cardiology*; 2005 7 (46): 1225-1228.
4. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJ, Bittner V, Fruchart JC; Treating to New Targets Investigators HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2007 27; 357(13):1301-10.
5. Miller M, Ginsberg HN, Schaefer EJ. Relative atherogenicity and predictive value of non-high-density lipoprotein cholesterol for coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2008;101(7):1003-8.
6. Obregón W, Gestne A, Navas, Lares M, Nadaf R, Navas C, Gutierrez E, Rangel Y, Castro, Jorge. Proteína C reactiva (PCR), niveles de malondialdehído (MDA) y resistencia a la insulina en la evolución de eventos aterotrombóticos agudos de pacientes con niveles bajos de lipoproteína de alta densidad (HDL). *Rev. Med.* 2007; 15(2):163-169.
7. Fabbri G, Maggioni AP. Cardiovascular risk reduction: What do recent trials with rosuvastatin tell us? *Adv Ther.* 2009 (5):469-87.
8. Obregon O, Aure G en *Atherosclerosis al día VII*. Libro de la asociación venezolana de aterosclerosis. Editorial: Asociación Venezolana de Aterosclerosis AVA 2009. p 170-183
9. Forrester JS, Libby P. The inflammation hypothesis and its potential relevance to statin therapy. *Am J Cardiol.* 2007; 99(5):732-8.
10. Le Roith D, Zick Y. Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes Care.* 2001; 24(3): 588-97.
11. Okopien, Boguslaw MD, PhD; Krysiak, Robert MD, PhD; Kowalski, Jan PhD; Madej, Andrzej MD, PhD; Belowski, Dariusz MD, PhD; Zielinski, Marek MD, PhD; Herman, Zbigniew S MD, PhD. Monocyte Release of Tumor Necrosis Factor-[alpha] and Interleukin-1[beta] in Primary Type IIa and IIb Dyslipidemic Patients Treated With Statins or Fibrates. *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* 2005;3(46): 377-386.
12. Scalia, Rosario. Statins and the Response to Myocardial Injury. *American Journal of Cardiovascular Drugs.* 2005; 5(3):163-170.
13. Ohta H, Wada H, Niwa T, Kirii H, Iwamoto N, Fujii H, Saito K, Sekikawa K, and Seishima M. Disruption of tumor necrosis factor-alpha gene diminishes the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis.* 2005; (180): 11-17.
14. Cavallion JM, Adib-Conquy M, Fitting C, Adrie C, and Payen D. Cytokine cascade in sepsis. *Scand J Infect Dis* 2003; (35): 535-544.
15. Alain Tedgui and Ziad Mallat. Cytokines in Atherosclerosis: Pathogenic and Regulatory Pathways; *Physiol. Rev.* 2006 (86): 515-581.
16. Forrester JS, Libby P. The inflammation hypothesis and its potential relevance to statin therapy. *Am J Cardiol.* 2007; 99 (5):732-8.
17. Paul M Ridker, M.D., Eleanor Danielson, M.I.A., Francisco A.H. Fonseca, M.D., Jacques Genest, M.D., Antonio M. Gotto, Jr., M.D., John J.P. Kastelein, M.D., Wolfgang Koenig, M.D., Peter Libby, M.D., Alberto J. Lorenzatti, M.D., Jean G. MacFadyen, B.A., Børge G. Nordestgaard, M.D., James Shepherd, M.D., James T. Willerson, M.D., Robert J. Glynn, Sc.D., for the JUPITER Study Group. *N Engl J Med.* 2008; (359):2195-2207
18. Tonelli M, Isles C, Craven T, Tonkin A, Pfeffer M, Shepherd J, Sacks F, Furberg C, Cobbe S, Simes J, MD, West M, Packard C, Curhan G, MD. Effect of Pravastatin on Rate of Kidney Function Loss in People With or at Risk for Coronary Disease. *Circulation* 2005;(112):171-178.