

## FARMAKOTERAPIA CHOROÓB UKŁADU KRAŻENIA

Redaktor działu: prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon

# Atorwastatyna u chorych z nadwagą i otyłością

## Atorvastatin in patients with overweight and obesity

**Piotr Chruściel, Maciej Banach**

Zakład Nadciśnienia Tętniczego Katedry Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

**STRESZCZENIE**

Nadwaga i otyłość stanowią jeden z najpoważniejszych, i według danych WHO — narastających, problemów klinicznych w populacjach krajów uprzemysłowionych, przyczyniając się do rozwoju wielu powikłań zdrowotnych. Najczęstszymi konsekwencjami nadwagi i otyłości są choroby układu sercowo-naczyniowego, zespół metaboliczny i cukrzyca. W artykule autorzy omawiają możliwości zastosowania atorwastatyny jako leku zmniejszającego niebezpieczeństwo występowania tych powikłań, wskazując jednocześnie na bezpieczeństwo podawania go chorym z nadwagą lub otyłością. Opisano również powiązania otyłości z nadmiarem tłuszczowej tkanki nasierdziejowej, której rola w rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego jest dotychczas niedostatecznie poznana, a może być istotną parametrem oceny ryzyka.

*Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (1), 5–14*

**Słowa kluczowe:** atorwastatyna, otyłość, zespół metaboliczny, cukrzyca, niealkoholowa choroba wątroby, nasierdziowa tkanka tłuszczowa

**ABSTRACT**

Overweight and obesity is one of the most serious and according to WHO data growing clinical problems in populations of industrialized countries, contributing to the development of many health complications. The most common consequences of overweight and obesity are diseases of the cardiovascular system, metabolic syndrome and diabetes mellitus. In the article, the authors discuss the possibility of applying atorvastatin as a drug reducing the possibility of risk occurrence of these complications, pointing out the safety of this drug in patients who are overweight or obese. They also describe the relationship between obesity and excess epicardial adipose tissue, whose role in the development of cardiovascular diseases hasn't been so far sufficiently known and might be significant risk predictor.

*Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (1), 5–14*

**Key words:** atorvastatin, obesity, metabolic syndrome, diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, epicardial adipose tissue

**Adres do korespondencji:**

prof. dr hab. n. med. Maciej Banach  
Zakład Nadciśnienia Tętniczego  
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. WAM  
ul. Żeromskiego 113, 90–549 Łódź  
e-mail: maciej.banach@umed.lodz.pl

**OTYŁOŚĆ**

Otyłość jest definiowana jako nadmierna masa ciała wywołana zwiększeniem ilości tkanki tłuszczowej ponad 25% całkowitej masy ciała u mężczyzn lub więcej niż 30% u kobiet w wyniku hipertrofii lub/i hiperplazji adipocytów [1]. W praktyce klinicznej najczęściej

wykorzystuje się wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), który stanowi iloraz masy ciała (kg) i wzrostu w metrach podniesionego do kwadratu ( $m^2$ ); według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) nadwaga może być rozpoznana przy wartościach BMI większych lub równych  $25 \text{ kg/m}^2$ , a otyłość —  $30 \text{ kg/m}^2$  lub większych [2].

Od wielu lat liczba osób z nadwagą i otyłych w społeczeństwach krajów uprzemysłowionych się zwiększa. Z tym problemem zdrowotnym zaczynają się również borykać państwa rozwijające się, w których otyłość występuje obok niedożywienia. Dane WHO z 2014 roku dotyczące populacji polskiej wskazują, że zwiększony BMI występuje u 60,5% kobiet i 68,2% mężczyzn, przy czym u 29,1% kobiet i 24,8% mężczyzn można rozpoznać otyłość [3].

Zwiększony BMI jest czynnikiem ryzyka rozwoju wielu schorzeń, w tym nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii, cukrzycy, niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby czy obturacyjnego bezdechu sennego (OBS) — choroby te u osób z nadwagą/otyłością zwykle współistnieją i są niezależnymi czynnikami zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego. Obok samego zwiększenia masy tkanki tłuszczowej najistotniejsze w rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego wydaje się jej rozmieszczenie; najwyższe ryzyko wiąże się z lokalizacją tkanki tłuszczowej w okolicach brzucha (otyłość brzuszna typu jabłka), wyrażona zwiększeniem wskaźnika talia-biodra (WHR *waist-to-hip ratio*) powyżej 0,9 u mężczyzn i 0,8 u kobiet. Specyficzną lokalizacją trzewnej tłuszczowej tkanki jest nasierdziowa tkanka tłuszczowa (EAT, *epicardial adipose tissue*), która w ostatnich latach budzi duże zainteresowanie ze względu na jej możliwy wpływ na rozwój chorób serca, w tym kalcyfikację naczyń wieńcowych i miażdżycę.

Niniejszą pracę poświęcono przede wszystkim zastosowaniu atorwastatyny w obniżaniu ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z nadwagą lub otyłością.

## ATORWASTATYNA

Atorwastatyna jest lekiem o udokumentowanym bezpieczeństwie, obecnym na rynku niemal od 20 lat (rejestracja przez *Food and Drug Administration* w grudniu 1996 r.). Stosuje się ją przede wszystkim w zaburzeniach lipidowych — mechanizm hipolipemicznego działania statyn jest powszechnie znany i polega na hamowaniu enzymu uczestniczącego w syntezie cholesterolu, tj. reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-

-koenzymu A (HMG-CoA, *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A*), co wtórnie zwiększa ekspresję receptorów lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) na powierzchni hepatocytów i prowadzi do wzmożonego wychwytu LDL z krwi [4, 5]. Niezależnie od tego statyny zmniejszają syntezę apolipoproteiny B 100, czyli głównego składnika białkowego prekursorów lipoprotein o pośredniej gęstości (IDL, *intermediate-density lipoprotein*) i LDL — bogatych w triglicerydy (TG) lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL, *very low-density lipoprotein*) syntetyzowanych w wątrobie [6, 7], oraz zwiększają stężenie lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein*) odpowiedzialnych za transport zwrotny cholesterolu do wątroby [8].

Atorwastatyna to lipofilna syntetyczna statyna, która wyróżnia się spośród innych leków tej grupy przede wszystkim siłą działania — obok rosuwastatyny wywiera najsilniejszy korzystny wpływ na profil lipidowy, co przedstawiono w tabeli 1.

Dawkowanie leku jest wyjątkowo wygodne, ponieważ atorwastatynę cechuje długi okres półtrwania we krwi — około 14 h, a powstające aktywne metabolity, 2-hydroksy i 4-hydroksy kwasy, dodatkowo wydłużają czas inhibicji reduktazy HMG-CoA do 20–30 h, co pozwala podawać atorwastatynę niezależnie od pory dnia — rano lub wieczorem [9–11] i niezależnie od spożytego posiłku. Wprawdzie stwierdzono poposiłkowe ograniczenie wchłaniania tego leku, ale przyjmowanie atorwastatyny na czczo w żaden nie zmieniało sposób korzystnego wpływu leku na zmiany profilu lipidowego [12]. Podobnie jak większość innych statyn atorwastatyna jest wydalana przede wszystkim z żółcią.

**Należy także podkreślić szeroki zakres dostępnych dawek leku w warunkach polskich — oprócz standardowych 10, 20, 40 i 80 mg istnieją również tak zwane dawki pośrednie, tj. 30 i 60 mg.** W praktyce klinicznej czasem zachodzi konieczność zmniejszenia stosowanych dawek atorwastatyny, najczęściej z powodu obserwowanych działań niepożądanych (nietolerancja statyn). Zmniejszenie o połowę dawki atorwastatyny z dotychczas stosowanej dawki optymalnej (40 lub 80 mg) może powodować ustąpienie dolegliwości wywołanych leczeniem, ale jednocześnie okazać się niewystarczające do odpowiedniego obniżenia ryzyka sercowo-naczyniowego. **W takim przypadku dawki pośrednie można traktować jako arystotelesowski „złoty środek” pozwalający często zachować skuteczność leczenia przy minimalizacji ryzyka.**

**Tabela 1. Porównanie efektu hipolipemizującego statyn zależnie od dawki (zmodyfikowano na podstawie Nicholls S.J. i wsp. *Am. J. Cardiol.* 2010; 105: 69–76)**

Nazwa leku	Dawka leku [mg/dl]	Obniżenie wartości LDL (%)	Obniżenie wartości nie-HDL (%)	Obniżenie wartości TG (%)	Obniżenie wartości Apo B (%)
<b>rosuwastatyna</b>					
	5	-38,8	-35,4	-15,2	-30,2
	10	-44,1	-40,2	-18,7	-34,5
	20	-49,5	-45,1	-20,1	-39,0
	40	-54,7	-49,9	-21,9	-42,9
<b>atorwastatyna</b>					
	10	-35,5	-32,8	-16,4	-27,6
	20	-41,4	-38,2	-18,9	-33,3
	40	-46,2	-42,6	-20,7	-36,7
	80	-50,2	-46,6	-25,0	-40,8
<b>simwastatyna</b>					
	10	-27,4	-24,8	-9,3	-20,1
	20	-33,0	-30,1	-12,7	-25,3
	40	-38,9	-35,0	-13,3	-30,0
	80	-45,0	-40,5	-14,1	-34,1

TG — triglicerydy; Apo B — apolipoproteina B

### Randomizowane badania kliniczne nad atorwastatyną u osób z otyłością lub nadwagą

Mimo udokumentowanych korzyści ze stosowania atorwastatyny w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego w randomizowanych badaniach klinicznych (RCT, *randomised clinical trials*) żadne z badań nie było ukierunkowane na chorych z nadwagą lub otyłością. Co więcej, w żadnym z nich nie wyróżniono takiej grupy chorych, traktując nadwagę lub otyłość jako składową zespołu metabolicznego (MS, *metabolic syndrome*). Zgodnie z definicją z 2005 roku [13] rozpoznania MS dokonuje się w przypadku stwierdzenia otyłości brzusznej przejawiającej się zwiększeniem obwodu talii w populacji europejskiej u mężczyzn do 94 cm lub więcej, a u kobiet do 80 cm lub więcej oraz współistnienia co najmniej dwóch spośród następujących nieprawidłowości: 1) stężenie HDL poniżej 40 mg/dl u mężczyzn lub mniej niż 50 mg/dl u kobiet albo leczenie tego zaburzenia, 2) stężenie TG ponad 150 mg/dl albo leczenie tego zaburzenia, 3) ciśnienie tętnicze większe lub równe 130/85 mm Hg albo leczenie nadciśnienia tętniczego, 4) glikemia 100 mg/dl i więcej albo leczenie cukrzycy typu 2.

Przyjmuje się, że u osób z MS ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu z osobami bez MS jest 1,38–1,44 razy wyższe, natomiast ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych — nawet 2,26–2,78 razy

wyższe [14–16]; im więcej kryteriów MS jest spełnionych, tym ryzyko jest większe.

Przedstawione dane potwierdzono w RCT — jednym z najistotniejszych było badanie TNT (*Treating to New Targets*), w którym chorzy z MS stanowili aż 56% (5584) całej włączonej populacji. W grupie tej znacznie częściej wystąpił złożony punkt końcowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, zatrzymanie krążenia z resuscytacją, udar mózgu) niż u pacjentów bez MS, odpowiednio 11,3% w porównaniu z 8% ( $p < 0,0001$ ). Ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego zwiększało się wraz z liczbą poszczególnych składowych MS. Leczenie atorwastatyną w dużej dawce (80 mg/d.; docelowe stężenie LDL  $< 75$  mg/dl) w porównaniu ze stosowaniem małej dawki tego leku (10 mg/d., docelowe stężenie LDL  $< 100$  mg/dl) wiązało się z istotną redukcją częstości występowania złożonego punktu końcowego — 9,5% w grupie leczonej dawką 80 mg/dobę atorwastatyny w porównaniu z 13% w grupie leczonej dawką 10 mg/dobę atorwastatyny ( $p < 0,0001$ ); korzyść ze stosowania większej dawki atorwastatyny zaznaczała się tym silniej, im więcej składowych MS wyjściowo stwierdzono u pacjenta [17, 18]. **Przytoczone wyniki badania TNT powinny skłaniać lekarzy do stosowania u pacjentów z SM takich dawek atorwastatyny, które zapewnią uzyskanie docelowych wartości stężenia LDL.**

Warto pamiętać, by nie tylko przy wdrażaniu leczenia atorwastatyną dobrać właściwą dawkę leku, ale także bez potrzeby jej nie zmniejszać, zwłaszcza u pacjenta, u którego mimo leczenia wystąpił pierwszy incydent sercowo-naczyniowy. Posiłkując się danymi z badania TNT, LaRosa i wsp. [19] podkreślili, że stosowanie większej dawki atorwastatyny (80 mg/d. v. 10 mg/d.) u chorych z MS zmniejszało częstość wystąpienia nie tylko pierwszego incydentu sercowo-naczyniowego, ale także wszystkich kolejnych.

Zasadność stosowania dużych dawek atorwastatyny u pacjentów z nadwagą lub otyłych udowodniono także w próbie REVERSAL (*Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering*) [20]. W badaniu tym porównywano przyrost objętości blaszki miażdżycowej w trakcie leczenia prawastatyną w dawce 40 mg/dobę lub atorwastatyną w dawce 80 mg/dobę. U chorych z otyłością (BMI  $35,0 \pm 5,2$  kg/m<sup>2</sup>, w tym 67,7% z MS) na podstawie ultrasonografii wewnątrznaczyniowej wykazano, że postęp miażdżycy może być spowolniony jedynie w przypadku stosowania atorwastatyny w dużej dawce. Stwierdzono 6,5-procentowe ( $p < 0,006$ ) zwiększenie objętości blaszki miażdżycowej mimo leczenia prawastatyną i zaledwie 1,9-procentowe ( $p < 0,64$ ) zwiększenie objętości blaszki w przypadku stosowania atorwastatyny. Natomiast u osób bez otyłości oba leki były podobnie skuteczne w spowalnianiu miażdżycy — przyrost objętości blaszki miażdżycowej był nieistotny statystycznie w obu grupach [20].

Warto wspomnieć o udokumentowanych korzyściach ze stosowania atorwastatyny u chorych na cukrzycę, wśród których pacjenci z otyłością stanowią niemały odsetek. Atorwastatynę u pacjentów z cukrzycą w prewencji pierwotnej chorób układu sercowo-naczyniowego oceniano w badaniach o akronimach CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*) i ASCOTT-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm*). Do pierwszego z nich włączono pacjentów z cukrzycą obarczonych co najmniej jednym czynnikiem ryzyka choroby układu sercowo-naczyniowego — nadciśnieniem tętniczym (84% chorych), retinopatią (30%), paleniem tytoniu (23%), albuminurią (17%). Większość chorych w wieku 40–75 lat (średnio 62 lata) stanowili mężczyźni (68%). Pacjentów poddano randomizacji do grupy przyjmującej 10 mg atorwastatyny ( $n = 1428$ ) lub placebo ( $n = 1410$ ). Czas obserwacji wyniósł 4 lata. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy, zdefiniowany jako zgon z powodu choroby wieńcowej, niezakończony zgonem zawał serca,

hospitalizacja z powodu niestabilnej choroby wieńcowej, nagłe zatrzymanie krążenia ze skuteczną resuscytacją, rewaskularyzacja wieńcowa lub udar mózgu, wystąpił u 82 chorych w grupie leczonej atorwastatyną oraz u 127 osób w grupie przyjmującej placebo (5,8% v. 9,0%;  $p = 0,001$ ). Stosowanie atorwastatyny w dawce 10 mg pozwoliło w ciągu 4 lat uniknąć jednego incydentu sercowo-naczyniowego na każdym 32 leczonych pacjentów, co oznacza 36-procentowe obniżenie ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego [21].

Z kolei w badaniu ASCOT-LLA [22, 23] grupa chorych na cukrzycę stanowiła 24% wszystkich włączonych do 10 305 osób z nadciśnieniem tętniczym (średnio 164,2/95 mm Hg) i stężeniem cholesterolu całkowitego poniżej 6,5 mmol/l (średnio 5,5 mmol/l) oraz obarczonych co najmniej trzema dodatkowymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Większość chorych włączonych do badania ASCOT-LLA stanowili mężczyźni (81%) w wieku 40–79 lat (średnio 63 lata). Za pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto zgon z powodu choroby wieńcowej lub zawał serca niezakończony zgonem. Pacjentów poddano randomizacji do grupy leczonej 10 mg atorwastatyny lub przyjmującej placebo. Badanie przerwano po ponad 3 latach z powodu istotnie mniejszej częstości wystąpienia punktu końcowego w grupie leczonej atorwastatyną (1,0% pacjentów leczonych atorwastatyną v. 3,0% otrzymujących placebo;  $p < 0,0005$ ) — uzyskano 36-procentowe obniżenie ryzyka wystąpienia punktu końcowego. Leczenie 10 mg/dobę atorwastatyny w okresie 3,3 roku przełożyło się na uniknięcie jednego incydentu zdefiniowanego jako punkt końcowy na każde 91 osób leczonych. Co interesujące, redukcja punktu końcowego była widoczna tylko w grupie mężczyzn; u kobiet różnica nie była istotna statystycznie ( $p > 0,7$ ). Natomiast w podgrupie chorych na cukrzycę ( $n = 2532$ , 76% mężczyzn) leczenie atorwastatyną w istotny sposób poprawiło profil lipidowy — stężenie cholesterolu całkowitego i LDL było niższe o 0,9 mmol/l (35 mg/dl) w porównaniu z grupą przyjmującą placebo — oraz przyczyniło się do 25-procentowego zmniejszenia liczby incydentów sercowo-naczyniowych i związanych z nimi procedur (9,2% w grupie leczonej atorwastatyną v. 11,9% w grupie przyjmującej placebo;  $p = 0,038$ ). Złożony punkt końcowy przyjęty dla całej populacji badania ASCOT-LLA w podgrupie chorych na cukrzycę nie był istotnie zredukowany przez atorwastatynę, co mogło wynikać z faktu, że w okresie badania 14% chorych na cukrzycę z grupy otrzymującej placebo rozpoczęło stosowanie statyny [22, 23].

## Ryzyko rozwoju cukrzycy u chorych z otyłością lub nadwagą w trakcie leczenia atorwastatyną

Nadwaga i otyłość wiążą się z rozwojem insulinooporności i w konsekwencji cukrzycy. Jednocześnie od 2009 roku sukcesywnie pojawiają się nowe doniesienia o działaniu procukrzycowym statyn [24, 25]. W metaanalizie z 2011 roku Waters i wsp. [26] na podstawie oceny trzech dużych badań klinicznych (TNT, SPARCL i IDEAL) starali się odpowiedzieć na pytania, czy i jaki jest wpływ atorwastatyny (i simwastatyny) na rozwój nowych przypadków cukrzycy typu 2. W badaniu TNT cukrzyca rozwinęła się u 8,1% pacjentów leczonych atorwastatyną w dawce 10 mg/dobę i 9,2% chorych leczonych dawką 80 mg/dobę ( $p = 0,226$ ). W badaniu IDEAL nowe przypadki cukrzycy stwierdzono u 6,4% leczonych atorwastatyną 80 mg/dobę i 5,59% leczonych simwastatyną 20 mg/dobę ( $p = 0,072$ ). W badaniu SPARCL cukrzyca rozwinęła się u 8,71% chorych leczonych 80 mg/dobę atorwastatyny i 6,06% chorych przyjmujących placebo ( $p = 0,011$ ). Na podstawie tych danych stwierdzono, że atorwastatyna stosowana w dużej dawce może zwiększać ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2. Warto podkreślić, że w każdym z tych badań niezależnymi czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy były zwiększony BMI, nieprawidłowa glikemia na czczo i hipertriglicerydemia, a więc składowe MS. Natomiast u pacjentów obciążonych co najwyżej jedną nieprawidłowością typową dla MS stosowanie atorwastatyny w dużej dawce nie przyczyniało się do rozwoju cukrzycy [26].

Wyniki przytoczonej metaanalizy skłoniły do rozważań, czy można w prosty sposób obniżyć ryzyko rozwoju cukrzycy w trakcie leczenia atorwastatyną. Ong i wsp. [27] wykazali, że niewielki przyrost masy ciała może być głównym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy zarówno u pacjentów z prawidłową glikemią, jak i u chorych z nieprawidłową glikemią na czczo przy włączeniu do leczenia atorwastatyny. W czasie niemal 5-letniej obserwacji chorych z badania TNT stwierdzono rozwój cukrzycy u 8,1% pacjentów leczonych 10 mg/dobę atorwastatyny i 9,2% pacjentów leczonych 80 mg/dobę atorwastatyny, jednak autorzy wskazują, że w pierwszym roku po włączeniu leku niezależnie od jego dawki przyrost masy ciała u chorych, u których rozwinęła się cukrzyca, był istotnie większy (1,6 kg u osób z nową rozpoznaną cukrzycą *v.* 0,9 kg u osób bez cukrzycy;  $p < 0,001$ ). Jak konkludują autorzy, kontrola masy ciała może być prostym i skutecznym sposobem zapobiegania rozwojowi cukrzycy typu 2 w czasie stosowania statyny [27].

Preiss i wsp. [28] w swojej metaanalizie wzięli pod uwagę pięć badań randomizowanych, przy czym aż w trzech z nich stosowano atorwastatynę (IDEAL, PROVE-IT, TIMI-22, TNT). Wyniki metaanalizy potwierdziły zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy w przypadku stosowania dużych dawek statyn (drugą statyną braną pod uwagę w metaanalizie była simwastatyna). Niemniej jednak stwierdzono również, że stosowanie dużych dawek statyn pozwala istotnie obniżyć ryzyko sercowo-naczyniowe. W praktyce klinicznej oznaczało to jeden incydent sercowo-naczyniowy mniej na 155 chorych leczonych przez rok statyną oraz jeden nowy przypadek cukrzycy na 498 leczonych chorych w tym samym czasie [28].

**Podsumowując, należy stwierdzić, że mimo stosowania atorwastatyny — zwłaszcza w dużej dawce i u chorego już obciążonego więcej niż jednym czynnikiem ryzyka MS — może się przyczynić do rozwoju cukrzycy, to jednak obserwowane na podstawie badań klinicznych korzyści zdecydowanie przewyższają ryzyko związane ze stosowaniem tego leku. Istotne jest zapamiętanie stosunku 3:1 (a nawet 4:1), który oznacza trzy incydenty sercowo-naczyniowe mniej w czasie roku stosowania statyny w porównaniu z jednym nowym przypadkiem cukrzycy w tym okresie w leczonej przez autorów grupie 500 chorych. Jednocześnie warto pamiętać o prostych sposobach obniżania ryzyka wystąpienia cukrzycy w trakcie leczenia atorwastatyną — jednym z nich jest kontrola masy ciała chorego i zapobieganie jej przyrostowi, a kolejnym odpowiedni dobór dawki leku — możliwie najmniejszej, ale z zachowaniem jej skuteczności w osiągnięciu założonych celów terapeutycznych. W takiej sytuacji, przynajmniej u części chorych, skutecznym rozwiązaniem może być zastosowanie dawek pośrednich leku — 30 i 60 mg.**

### Obturacyjny bezdech senny

Nadwaga i otyłość często współlistnieją z OBS — chorobą, która zwiększa ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego, udarów mózgu, choroby wieńcowej i arytmii [29]. Szacuje się, że schorzenie to może dotyczyć w Polsce około 7,5% populacji [30], przy czym 70–80% pacjentów stanowią chorzy z nadwagą i otyłością; szczególnie predysponowani do rozwoju tej choroby są pacjenci z otyłością brzuszna [31–36].

Mając na uwadze powyższe dane epidemiologiczne, warto wspomnieć o opublikowanym przed rokiem badaniu, do którego objęto randomizacją 51 osób z ciężką postacią OBS (wskaźnik bezdechów i splotonych oddechów

[AHI, *apnoea hypopnoea index*] > 30/h) i BMI  $28,5 \pm 4,5 \text{ kg/m}^2$ . Po okresie 12-tygodniowej obserwacji stwierdzono, że stosowanie atorwastatyny w dawce 40 mg w porównaniu z placebo powoduje w tej grupie chorych nie tylko spodziewaną poprawę profilu lipidowego — zmniejszenie stężenia TC o 2 mmol/l i LDL o 1,68 mmol/l, ale również obniżenie ciśnienia tętniczego — średnia różnica na korzyść pacjentów przyjmujących atorwastatynę wynosiła  $-6,34$  w przypadku ciśnienia skurczowego mm Hg oraz  $-3,98$  mm Hg w przypadku rozkurczowego [37]. Osiągnięta w badaniu redukcja stężenia LDL przekłada się na około 60-procentowe zmniejszenie częstości incydentów niedokrwiennych serca i 17-procentową redukcję częstości udarów mózgu [38]. Niespodziewana i dodatkowa korzyść ze stosowania atorwastatyny w tej grupie pacjentów wynika z obniżenia ciśnienia tętniczego — warto pamiętać, że redukcja tego parametru już o 1–2 mm Hg przyczynia się do istotnego obniżenia ryzyka sercowo-naczyniowego [39–41].

#### Atorwastatyna a zmniejszenie otłuszczenia serca

W ostatnich latach coraz większe znaczenie w rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego przypisuje się specyficznej, wspomnianej już, trzewnej tkance tłuszczowej zwanej nasierdziową tkanką tłuszczową, zlokalizowanej przede wszystkim w brzdach przedsińkowo-komorowych i międzykomorowych, wolnej ścianie prawej komory, w okolicy koniuszka serca, na powierzchni przedsionków oraz wokół nasierdziowych naczyń wieńcowych [42]. Nasierdziowa tkanka tłuszczowa pokrywa od 56% do nawet 100% powierzchni serca, stosunek masy EAT do masy miokardium jest wyższy w prawej niż w lewej komorze i wynosi, odpowiednio, 0,48 i 0,15 u mężczyzn oraz 0,61 i 0,17 u kobiet [43]. Pomiaru EAT najłatwiej dokonać poprzez ocenę echokardiograficzną grubości tkanki nad wolną ścianą prawej komory i w miejscu odejścia prawej tętnicy wieńcowej. Można się również posłużyć jej zobrazowaniem w badaniach tomograficznych lub rezonansowych [44–46]. Wykazano, że otyłość trzewna bezpośrednio przekłada się na zwiększenie EAT [47–50], dlatego łatwym parametrem wskazującym na zwiększenie EAT u danej osoby jest pomiar objętości tali [49, 51].

Rola, jaką EAT pełni w organizmie, nie jest do końca wyjaśniona — jej obecność u osób szczupłych wskazuje na ważną rolę fizjologiczną, jaką najpewniej odgrywa. Przypuszcza się, że może mechanicznie zapobiegać odkształcaniu się naczyń wieńcowych pod wpływem fali

tętna w czasie skurczu serca [52, 53]. Może również stanowić szkielet dla autonomicznych włókien i zwojów nerwowych w sercu [54]. Prawdopodobnie, poprzez usuwanie nadmiaru kwasów tłuszczowych z naczyń wieńcowych, zmniejsza ich toksycznie działanie predysponujące do arytmii i zaburzeń repolaryzacji [43, 55–57]. Może być także bezpośrednim donorem energii zmagazynowanej w adipocytach [52] i, być może, również generatorem ciepła chroniącym mięsień sercowy przed skutkami hipotermii [58, 59]. Ponadto EAT jest miejscem produkcji wielu substancji działających jak cytokiny, które ze względu na miejsce produkcji są zwane adipokinami [60, 61]. Należą do nich adiponektyna, leptyna, rezystyna, omentyna, adipsyna, adrenomedullina, wisfatyna i chemeryna. Dowiedziano, że EAT jest też miejscem tworzenia czynników zapalnych, takich jak interleukina  $1\beta$  (IL- $1\beta$ ), interleukina 6 (IL-6) i czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF $\beta$ , *tumor necrosis factor  $\alpha$* ) [62]. Mimo istotnej roli, jaką odgrywa w hemostazie organizmu, jej nadmiar może być szkodliwy. **Wykazano, że zwiększona objętość EAT przyczynia się do rozwoju insulinooporności, wzmożonej częstości chorób układu sercowo-naczyniowego i niewydolności serca [52, 63–66].**

Spośród produkowanych przez EAT związków niektóre adipokiny, zwłaszcza leptyna oraz rezystyna, a także TNF $\alpha$ , przyczyniają się do upośledzenia wazodylatacji śródbłonna [61], co jest, postulowanym od lat, pierwszym czynnikiem rozwoju miażdżycy [67]. Jednocześnie adiponektyna poprzez redukcję stresu oksydacyjnego przyczynia się do poprawy funkcjonowania śródbłonna [68, 69]. Niemniej jednak u osób otyłych przeważa pierwszy mechanizm spowodowany nasiloną ekspresją w EAT właśnie rezystyny, leptyny i TNF $\alpha$ , przy jednoczesnej znacznie zmniejszonej ekspresji adiponektyny [70, 71]. Leptyna wydaje się odgrywać kluczową rolę w procesie aterogenezy poprzez wzmożenie chemotaksji monocytów [72], obniżenie stężeń HDL i apolipoprotein AI [73] oraz nasilenie gromadzenia estrów cholesterolu w komórkach piankowatych [74]. Wykazano, że ilość EAT koreluje ze stopniem zwężenia naczyń wieńcowych [49]. Stwierdzono częstszy rozwój blaszek miażdżycowych w miejscach, gdzie EAT otacza naczynia wieńcowe [66]. Nadmiar EAT koreluje również ze wzrostem tomograficznego wskaźnika kalcyfikacji naczyń wieńcowych (CASC, *coronary artery calcification score*) [75], a zwiększenie jej objętości powyżej 100 ml jest niezależnym czynnikiem obecności niestabilnych blaszek miażdżycowych [76]. Jak sugerują Mazurek i wsp. [57], niestabilność blaszki miażdżycowej

dżycowej może wynikać z nasilonego stanu zapalnego powodowanego przez produkowane w EAT cytokiny zapalne. Podobnie zwiększoną grubość EAT obserwowano u pacjentów ze stenozą aortalną, u których w osoczu również rejestrowano zwiększenie parametrów zapalnych — IL-1 $\beta$ , IL-6 i TNF $\alpha$  [77].

Zwiększenie EAT wiąże się ze zwiększeniem masy komór i wysiłku serca w czasie wyrzutu krwi na obwód. W pomiarach echokardiograficznych ilość EAT koreluje z grubością przegrody międzykomorowej oraz tylnej ściany serca, a także z wymiarem końcowo-rozkurczowym prawej komory i czasem rozkurczu izowolumetrycznego [78, 79]. Wykazano, że przyrost grubości EAT powyżej 5 mm wiąże się ze zmniejszeniem frakcji wyrzutowej i zwiększeniem rozmiaru lewego przedsionka [80]. Nadmiar EAT prowadzi też do zaburzeń funkcji rozkurczowej [81]. W konsekwencji dochodzi do rozwoju niewydolności serca [82]. Choć, jak wspomniano, zmniejszenie ilości kwasów tłuszczowych przez EAT może się przyczyniać do redukcji zaburzeń rytmu serca, to jednak nadmiar EAT również prowadzi do nasilenia arytmii [82].

Świadomość konsekwencji wynikającej z nadmiaru EAT u otyłego chorego każe zadać pytanie, jakie są możliwości jej nefarmakologicznej i farmakologicznej redukcji. Spośród metod nefarmakologicznych naturalnym wydaje się stosowanie diety niskotłuszczowej i odpowiedniej aktywności fizycznej — wdrożenie takiego postępowania powoduje zmniejszenie EAT w większym stopniu niż może na to wskazywać pomiar zmniejszenie masy ciała i obwodu talii [83]. Trzeba jednak zauważyć, że przynajmniej część chorych nie odnosi korzyści z takiego postępowania i mimo utraty masy ciała dochodzi u nich do wzrostu EAT [47, 83]. Niemniej jednak wykazano, że zmniejszenie masy ciała u chorych leczonych bariatrycznie prowadziło do redukcji EAT [50]. Istnieją również nieliczne i liczebnie małe badania, które wskazują, że farmakoterapia atorwastatyną u otyłych chorych może się przyczynić do zmniejszenia EAT. W 2013 roku przedstawiono dane wskazujące, że stosowanie atorwastatyny (n = 31) w okresie trwającej rok obserwacji powoduje 16,2-procentowe zmniejszenie EAT, z kolei stosowanie jedynie diety (n = 75) w tym samym czasie skutkowało zwiększeniem EAT o 34,6% (p = 0,0001) [84].

Dane te potwierdzili ostatnio autorzy amerykańscy [85], którzy przedstawili wpływ 3-miesięcznego leczenia atorwastatyną na redukcję EAT u chorych z migotaniem przedsionków po izolacji żył płucnych. Terapia 80 mg/dobę atorwastatyny (n = 38) w porównaniu ze

stosowaniem placebo (n = 41) skutkowała nie tylko spodziewanym zmniejszeniem parametrów zapalnych — obniżenie stężenia białka C-reaktywnego (2,4 mg/l [0,7–3,7] w grupie przyjmującej placebo *v.* 1,1 mg/l w grupie leczonej atorwastatyną [0,5–2,7]; p < 0,05) i poprawą profilu lipidowego — statystycznie istotne zmniejszenia stężeń TC i LDL (dla obu p < 0,001), ale również stwierdzonym w tomografii komputerowej zmniejszeniem objętości EAT (92,3 cm<sup>3</sup> [62,0–133,3] *v.* 86,9 cm<sup>3</sup> [64,1–124,8]; p < 0,05) [85].

Wyniki uzyskane w niektórych badaniach wskazują, że atorwastatyna może skuteczniej redukować objętość EAT niż inne, zwłaszcza słabiej działające, statyny. W subanalizie badania BELLES porównywano wpływ atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę (n = 194) i prawastatyny w dawce 40 mg/dobę (n = 226) na hamowanie kalcyfikacji naczyń wieńcowych i redukcję EAT u kobiet po menopauzie. Wyjściowo zawartość EAT korelowała z wiekiem, kalcyfikacją naczyń wieńcowych oraz składowymi MS — zwiększonym BMI, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, nieprawidłowymi stężeniami HDL i TG. W okresie 12-miesięcznej obserwacji wykazano, że leczenie statynami spowodowało statystycznie większą redukcję EAT w grupie leczonej atorwastatyną niż w leczonej prawastatyną (–3,38% *v.* –0,83%; p = 0,025), przy czym redukcja EAT była istotna statystycznie tylko u leczonych atorwastatyną (p < 0,001 *v.* p = 0,2). Należy jednak zauważyć, że leczenie statynami nie spowodowało zahamowania kalcyfikacji naczyń wieńcowych — CACS w obu grupach zwiększył się statystycznie (o 12,1 w grupie leczonej atorwastatyną *v.* 12,7 w grupie leczonej prawastatyną; p = 0,45) [86].

Z kolei w badaniu Parka i wsp. [87] wykazano, że większej redukcji EAT należy się spodziewać, stosując atorwastatynę niż simwastatynę, nawet w połączeniu tej ostatniej z ezetimibem. W okresie 6–8-miesięcznej obserwacji stwierdzono, że zarówno stosowanie 20 mg/dobę atorwastatyny (n = 82), jak i 10 mg/dobę simwastatyny w połączeniu z 10 mg/dobę ezetimibu (n = 63) podobnie wpływało na poprawę parametrów lipidowych, niemniej jednak terapia atorwastatyną wiązała się z istotnie większą redukcją EAT — 10,0 ± 15,0% w grupie leczonej atorwastatyną w porównaniu z 3,1 ± 13,3% w grupie poddanej terapii złożonej simwastatyną z ezetimibem (p = 0,001) [87]. Autorzy pragną też zauważyć, że w ich ostatniej metaanalizie (obecnie w druku) spośród wszystkich badanych statyn to właśnie atorwastatyna w największym stopniu zwiększała stężenie jednej z adipokin

produkowanych przez tkankę tłuszczową — adiponektyny, wykazującej efekt przeciwzapalny i przeciwmiażdżycowy.

**Podsumowując, należy podkreślić, że u pacjenta z otyłością na pewno dochodzi do zwiększenia objętości EAT, co w konsekwencji może prowadzić do opisanych powikłań naczyniowo-sercowych. Dlatego, opierając się na badaniach, poza wdrożeniem niefarmakologicznych metod zawsze warto rozważyć leczenie atorwastatyną w celu redukcji otłuszczenia miokardium.**

#### WYTYCZNE DOTYCZĄCE LECZENIA PACJENTÓW Z MS

W wytycznych *European Society of Cardiology (ESC)* i *European Atherosclerosis Society (EAS)* z 2011 roku [88] również nie potraktowano pacjentów otyłych lub z nadwagą jako szczególnej grupy, zaliczając ich — w przypadku możliwości dokonanie takiego rozpoznania — do grupy chorych z MS. Pierwszorzędowym celem terapii w tej grupie pozostaje obniżenie stężenia LDL (zalecenie IA), niemniej jednak ze względu na specyfikę tej grupy pacjentów, u których często występuje dyslipidemia aterogenna (niskie stężenie HDL, wysokie stężenie TG i obecność nieoznaczonych w praktyce klinicznej małych aterogennych LDL), wskazuje się również na konieczność rozważenia wartości cholesterolu frakcji nie-HDL jako drugorzędowego celu leczenia (zalecenie IIaB). Pożądana jest redukcja stężenia cholesterolu frakcji nie-HDL poniżej 130 mg/dl.

Lekiem pierwszego rzutu w tej grupie chorych pozostają statyny. Na podstawie przedstawionych wyżej danych słusznym wydaje się rozważenie włączenia atorwastatyny jako leku z wyboru u tych chorych ze względu na udokumentowaną skuteczność w największej liczbie badań klinicznych (w porównaniu z innymi statynami). Konieczność redukcji innych niż zbyt wysokie stężenie LDL zaburzeń typowych dla dyslipidemii aterogennej (a tym samym ryzyka rezydualnego) pozwala na rozważenie, w przypadku nieskuteczności leczenia statyną w monoterapii, zastosowania terapii łączonej statyną i fibratem.

#### PODSUMOWANIE

Atorwastatyna u chorych z nadwagą i otyłością, a zwłaszcza w grupie pacjentów z MS lub cukrzycą typu 2, ma udokumentowane zastosowanie potwierdzone w dużych badaniach klinicznych. **Dawki atorwastatyny powinny być dobierane indywidualnie tak, by uzyskać odpowiednią poprawę profilu lipidowego stosowanie**

**do ryzyka sercowo-naczyniowego.** W razie potrzeby nie należy unikać stosowania atorwastatyny w dużej dawce, ponieważ korzyści ze stosowania tego inhibitora HMG-CoA istotnie przewyższają możliwe działania niepożądane leku. Nie powinno się jednak zapominać, że optymalizacja terapii polega nie tylko na osiągnięciu docelowych wartości stężenia lipidów, ale także na uniknięciu działań niepożądanych w trakcie stosowania leku, które w konsekwencji mogą prowadzić do całkowitego zaprzestania leczenia przez chorego. **Pacjenci z otyłością lub nadwagą to grupa chorych szczególnie narażona na występowanie działań niepożądanych leków, często już przy wprowadzaniu leku skarżąc się na bóle mięśni, stawów, upośledzenie funkcji nerek lub niedoczynność tarczycy — optymalizacja dawki atorwastatyny, z wykorzystaniem w koniecznych sytuacjach dawek pośrednich, pozwala leczyć takich chorych skutecznie i bezpiecznie.**

Stosowanie atorwastatyny może się również przyczynić do zmniejszenia EAT, która — choć jej funkcja nie jest jeszcze zbyt dobrze poznana — wydaje się odgrywać istotną rolę w rozwoju chorób serca, w tym miażdżycy i związanych z nią zawałów serca.

#### PIŚMIENNICTWO

1. World Health Organization. The challenge of obesity in the WHO European Region. *Fact sheet EURO 2005*; 13: 1–4.
2. Dostępne na: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html). Data dostępu: 12.01.2016.
3. Dostępne na: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A896?lang=en>. Data dostępu: 12.01.2016.
4. Hobbs H.H., Brown M.S., Goldstein J.L. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Hum. Mutat.* 1992; 6: 445–466.
5. Corsini A., Bellosta S., Baetta R. i wsp. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol. Ther.* 1999; 84: 413–428.
6. Ginsberg H.N., Le N.A., Short M.P. i wsp. Suppression of apolipoprotein B production during treatment of cholesteryl ester storage disease with lovastatin: implications for the regulation of apolipoprotein B synthesis. *J. Clin. Invest.* 1987; 80: 1692–1697.
7. Grundy S.M. Consensus statement: role of therapy with "statins" in patients with hypertriglyceridemia. *Am. J. Cardiol.* 1998; 8: 1B–6B.
8. Maron D.J., Fazio S., Linton M.F. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000; 101: 207–213.
9. Bottorff M., Hansten P. Long-term safety of hepatic hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitors: the role of metabolism — monograph for physicians. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 2273–2280.
10. Cilla D.D. Jr, Gibson D.M., Whitfield L.R. i wsp. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of atorvastatin after administration to normocholesterolemic subjects in the morning and evening. *J. Clin. Pharmacol.* 1996; 36: 604–609.
11. Yang B.B., Smithers J.A., Stern R.H. i wsp. Pharmacokinetics and dose proportionality of atorvastatin and its active metabolites. *Pharm. Res.* 1996; 13 (supl. 1): 437.



12. Garnett W.R. Interactions with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 1995; 52: 1639–1645.
13. Alberti K.G., Zimmet P.Z., Shaw J. The metabolic syndrome — a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059–1062.
14. Hu G., Qiao Q., Tuomilehto J. i wsp. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 1066–1076.
15. Fox C.S., Massaro J.M., Hoffmann U. i wsp. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; 116: 39–48.
16. Gesta S., Tseng Y.H., Kahn C.R. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell* 2007; 131: 242–256.
17. Waters D.D. Clinical insights from the Treating to New Targets trial. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2009; 51: 487–502.
18. Deedwania P., Barter P., Carmena R. i wsp. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet* 2006; 368: 919–928.
19. LaRosa J.C., Deedwania P.C., Shepherd J. i wsp.; TNT Investigators. Comparison of 80 versus 10 mg of atorvastatin on occurrence of cardiovascular events after the first event (from the Treating to New Targets [TNT] trial). *Am. J. Cardiol.* 2010; 105: 283–287.
20. Nicholls S.J., Tuzcu E.M., Sipahi I. i wsp. Effects of obesity on lipid-lowering, anti-inflammatory, and antiatherosclerotic benefits of atorvastatin or pravastatin in patients with coronary artery disease (from the REVERSAL Study). *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 1553–1557.
21. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. i wsp. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685–696.
22. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. i wsp. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Drugs* 2004; 64 (supl. 2): 43–60.
23. Sever P.S., Poulter N.R., Dahlöf B. i wsp. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005; 28: 1151–1157.
24. Rajpathak S.N., Kumbhani D.J., Crandall J. i wsp. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2009; 32: 1924–1929.
25. Sattar N., Preiss D., Murray H.M. i wsp. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735–742.
26. Waters D.D., Ho J.E., DeMicco D.A. i wsp. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57: 1535–1545.
27. Ong K.L., Waters D.D., Messig M. i wsp. Effect of change in body weight on incident diabetes mellitus in patients with stable coronary artery disease treated with atorvastatin (from the treating to new targets study). *Am. J. Cardiol.* 2014; 113: 1593–1598.
28. Preiss D., Seshasai S.R., Welsh P. i wsp. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 2556–2564.
29. Levy P., Pepin J.L., Arnaud C. i wsp. Obstructive sleep apnea and atherosclerosis. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2009; 51: 400–410.
30. Plywaczewski R., Bednarek M., Jonczak L. i wsp. Sleep disordered breathing in a middle-aged and older Polish urban population. *J. Sleep Res.* 2008; 17: 73–81.
31. Isono S. Obesity and obstructive sleep apnoea: mechanisms for increased collapsibility of the passive pharyngeal airway. *Respirology* 2012; 17: 32–42.
32. Lam J.C., Mak J.C., Ip M.S. Obesity, obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome. *Respirology* 2012; 17: 223–236.
33. Bonsignore M.R., McNicholas W.T., Montserrat J.M. i wsp. Adipose tissue in obesity and obstructive sleep apnoea. *Eur. Respir. J.* 2012; 39: 746–767.
34. Romero-Corral A., Caples S.M., Lopez-Jimenez F. i wsp. Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: implications for treatment. *Chest* 2010; 137: 711–719.
35. Shah N., Roux F. The relationship of obesity and obstructive sleep apnea. *Clin. Chest Med.* 2009; 30: 455–465.
36. Crumley F., Piper A.J., Naughton M.T. Obesity and the lung: 2. Obesity and sleep-disordered breathing. *Thorax* 2008; 63: 738–746.
37. Joyeux-Faure M., Tamisier R., Baguet J.P. i wsp. Response to statin therapy in obstructive sleep apnea syndrome: a multicenter randomized controlled trial. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014: 423120.
38. Law M.R., Wald N.J., Rudnicka A.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 1423–1427.
39. Haentjens P., van Meerhaeghe A., MoscarIELLO A. i wsp. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167: 757–764.
40. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–1535.
41. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
42. Iacobellis G., Corradi D., Sharma A.M. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2005; 2: 536–543.
43. Corradi D., Maestri R., Callegari S. i wsp. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc. Pathol.* 2004; 13: 313–316.
44. Park M.J., Jung J.I., Oh Y.S. i wsp. Assessment of epicardial fat volume with threshold-based 3-dimensional segmentation in CT: comparison with the 2-dimensional short axis-based method. *Korean Circ. J.* 2010; 40: 328–333.
45. Saremi F., Mekhail S., Sefidbakht S. i wsp. Quantification of epicardial adipose tissue: correlation of surface area and volume measurements. *Acad. Radiol.* 2011; 18: 977–983.
46. Doesch C., Suselbeck T., Leweling H. i wsp. Bioimpedance analysis parameters and epicardial adipose tissue assessed by cardiac magnetic resonance imaging in patients with heart failure. *Obesity* 2010; 18: 2326–2332.
47. Iacobellis G., Singh N., Wharton S. i wsp. Substantial changes in epicardial fat thickness after weight loss in severely obese subjects. *Obesity* 2008; 16: 1693–1697.
48. Momesso D.P., Bussade I., Epifanio M.A. i wsp. Increased epicardial adipose tissue in type 1 diabetes is associated with central obesity and metabolic syndrome. *Diab. Res. Clin. Pract.* 2011; 91: 47–53.
49. Silaghi A., Piercecchi-Marti M.D., Grino M. i wsp. Epicardial adipose tissue extent: relationship with age, body fat distribution, and coronary artery disease. *Obesity* 2008; 16: 2424–2430.
50. Willens H.J., Byers P., Chirinos J.A. i wsp. Effects of weight loss after bariatric surgery on epicardial fat measured using echocardiography. *Am. J. Cardiol.* 2007; 99: 1242–1245.
51. Silaghi A.C., Poanta L., Valea A. i wsp. Is epicardial adipose tissue, assessed by echocardiography, a reliable method for visceral adipose tissue prediction? *Med. Ultrason.* 2011; 13: 15–20.
52. Rabkin S.W. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obes. Rev.* 2007; 8: 253–261.
53. Keegan J., Gatehouse P.D., Yang G. Z. i wsp. Spiral phase velocity mapping of left and right coronary artery blood flow: correlation for

- through-plane motion using selective fat-only excitation. *J. Magn. Reson. Imaging* 2004; 20: 953–960.
54. Arora R.C., Waldmann M., Hopkins D.A. i wsp. Porcine intrinsic cardiac ganglia. *Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell. Evol. Biol.* 2003; 271: 249–258.
  55. Marchington J.M., Mattacks C.A., Pond C.M. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, foetal development and biochemical properties. *Comp. Biochem. Physiol. B* 1989; 94: 225–232.
  56. Manzella D., Barbieri M., Rizzo M.R. i wsp. Role of free fatty acids on cardiac autonomic nervous system in noninsulin-dependent diabetic patients: effects of metabolic control. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 2769–2774.
  57. Mazurek T., Zhang L., Zalewski A. i wsp. Diabetes-induced oxidative stress and low-grade inflammation in porcine coronary arteries. *Circulation* 2003; 108: 2460–2466.
  58. Iacobellis G., Bianco A.C. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends Endocrinol. Metab.* 2011; 22: 450–457.
  59. Fain J.N., Sacks H.S., Bahouth S.W. i wsp. Human epicardial adipokine messenger RNAs: comparisons of their expression in subcutaneous, subcutaneous, and omental fat. *Metabolism* 2010; 59: 1379–1386.
  60. Spiroglou S.G., Kostopoulos C.G., Varakis J.N. i wsp. Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue: differential expression and relation to atherosclerosis. *J. Atheroscler. Thromb.* 2010; 17: 115–130.
  61. Beltowski J., Wojcicka G., Marciniak A. i wsp. Oxidative stress, nitric oxide production, and renal sodium handling in leptin-induced hypertension. *Life Sci.* 2004; 74: 2987–3000.
  62. Mazurek T., Zhang L., Zalewski A. i wsp. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003; 108: 2460–2466.
  63. de Feyter P.J. Epicardial adipose tissue: an emerging role for the development of coronary atherosclerosis. *Clin. Cardiol.* 2011; 34: 143–144.
  64. Gaborit B., Kober F., Jacquier A. i wsp. Assessment of epicardial fat volume and myocardial triglyceride content in severely obese subjects: relationship to metabolic profile, cardiac function and visceral fat. *Int. J. Obes.* 2012; 36: 422–430.
  65. Iozzo P. Myocardial, perivascular, and epicardial fat. *Diabetes Care* 2011; 34 (supl. 2): S371–S379.
  66. Sacks H.S., Fain J.N. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am. Heart J.* 2007; 153: 907–917.
  67. Ross R., Glomset J. Studies of primate arterial smooth muscle cells in relation to atherosclerosis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1973; 43: 265–279.
  68. Li R., Wang W.Q., Zhang H. i wsp. Adiponectin improves endothelial function in hyperlipidemic rats by reducing oxidative/nitrative stress and differential regulation of eNOS/iNOS activity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007; 293: E1703–E1708.
  69. Deng G., Long Y., Yu Y.R. i wsp. Adiponectin directly improves endothelial dysfunction in obese rats through the AMPK-eNOS Pathway. *Int. J. Obes. (Lond.)* 2010; 34: 165–171.
  70. Cheng K.H., Chu C.S., Lee K.T. i wsp. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int. J. Obes.* 2008; 32: 268–274.
  71. Greif M., Becker A., Von Ziegler F. i wsp. Pericardial adipose tissue determined by dual source CT is a risk factor for coronary atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009; 29: 781–786.
  72. Gruen M.L., Hao M., Piston D.W. i wsp. Leptin requires canonical migratory signaling pathways for induction of monocyte and macrophage chemotaxis. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2007; 293: C1481–C1488.
  73. Rainwater D.L., Comuzzie A.G., Vandeberg J.L. i wsp. Serum leptin levels are independently correlated with two measures of HDL. *Atherosclerosis* 1997; 132: 237–243.
  74. O'Rourke L., Yeaman S.J., Shepherd P.R. Insulin and leptin acutely regulate cholesterol ester metabolism in macrophages by novel signaling pathways. *Diabetes* 2001; 50: 955–961.
  75. Yerramasu A., Dey D., Venuraju S. i wsp. Increased volume of epicardial fat is an independent risk factor for accelerated progression of sub-clinical coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2012; 220: 223–230.
  76. Oka T., Yamamoto H., Ohashi N. i wsp. Association between epicardial adipose tissue volume and characteristics of non-calcified plaques assessed by coronary computed tomographic angiography. *Int. J. Cardiol.* 2012; 161: 45–49.
  77. Parisi V., Rengo G., Pagano G. i wsp. Epicardial adipose tissue has an increased thickness and is a source of inflammatory mediators in patients with calcific aortic stenosis. *Int. J. Cardiol.* 2015; 186: 167–169.
  78. Iacobellis G. Relation of epicardial fat thickness to right ventricular cavity size in obese subjects. *Am. J. Cardiol.* 2009; 104: 1601–1602.
  79. Malavazos A.E., Ermetici F., Coman C. i wsp. Influence of epicardial adipose tissue and adipocytokine levels on cardiac abnormalities in visceral obesity. *Int. J. Cardiol.* 2007; 121: 132–134.
  80. Mookadam F., Goel R., Alharthi M.S. i wsp. Epicardial fat and its association with cardiovascular risk: a cross-sectional observational study. *Heart Views* 2010; 11: 103–108.
  81. Iozzo P., Lautamaki R., Borra R. i wsp. Contribution of glucose tolerance and sex to cardiac adiposity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 4472–4482.
  82. Poirer P., Giles T.D., Bray G.A. i wsp. Obesity and cardiovascular disease. Pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26: 968–976.
  83. Kim M.K., Tomita T., Kim M.J. i wsp. Aerobic exercise training reduces epicardial fat in obese men. *J. Appl. Physiol.* 2009; 106: 5–11.
  84. Ahmadi N., Hajsadeghi F., Nabavi V. The beneficial effects of statin therapy on epicardial adipose tissue and coronary plaque volumes with vulnerable characteristics measured by computed tomography angiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61: E1038.
  85. Soucek F., Covassin N., Singh P. i wsp. Effects of atorvastatin (80 mg) therapy on quantity of epicardial adipose tissue in patients undergoing pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 2015; 116: 1443–1446.
  86. Alexopoulos N., Melek B.H., Arepalli C.D. i wsp. Effect of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on epicardial adipose tissue in hyperlipidemic post-menopausal women: a substudy of the BELLES trial (Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBT Scanning). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61: 1956–1961.
  87. Park J.H., Park Y.S., Kim Y.J. i wsp. Effects of statins on the epicardial fat thickness in patients with coronary artery stenosis underwent percutaneous coronary intervention: comparison of atorvastatin with simvastatin/ezetimibe. *J. Cardiovasc. Ultrasound.* 2010; 18: 121–126.
  88. Reiner Z., Catapano A.L., DeBacker G. i wsp. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J.* 2011; 32: 1769–1818.