

Krytyczne spojrzenie na nowe możliwości zastosowania terapeutycznego statyn – podsumowanie aktualnego stanu wiedzy

Kacper Kossakowski¹, Klaudia Katarzyna Orzechowska¹, Weronika Sikora¹, Wiktoria Grabowska¹, Kornelia Kowalska¹, Radosław Kujawski², Kamila Czora-Poczwardowska², Michał Szulc², Przemysław Łukasz Mikołajczak², Joanna Bartkowiak-Wieczorek³

¹Studenckie Koło Naukowe Farmakologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

²Katedra i Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

³Katedra i Zakład Fizjologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Kacper Kossakowski, Studenckie Koło Naukowe Farmakologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 61-701 Poznań, Polska; e-mail: klaudiaorzech@wp.pl

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC 

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2023.05.26

Zaakceptowano: 2023.10.12

Opublikowano on-line: 2023.10.20


DOI

10.32383/farmpol/174070

ORCID

Kacper Kossakowski -  0000-0003-3753-2337

Klaudia Katarzyna Orzechowska

-  0009-0000-7013-8740


Weronika Sikora -  0009-0009-4401-1610


Wiktoria Grabowska -  0009-0004-0609-9192

Kornelia Kowalska -  0009-0001-7594-014X


Radosław Kujawski -  0000-0002-2389-0689


Kamila Czora-Poczwardowska

-  0000-0003-2873-4746

Michał Szulc -  0000-0003-3295-2789

Przemysław Łukasz Mikołajczak

-  0000-0002-1252-6523

Joanna Bartkowiak-Wieczorek -  0000-0002-8347-0512

A critical look at the new possibilities of therapeutic use of statins – a summary of the current state of knowledge

Hypercholesterolemia is a condition characterized by total cholesterol levels exceeding 200 mg/dl. A breakthrough in its treatment was the introduction of the first representative of the status – lovastatin.

The mechanism of their action relies on inhibition of the activity of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase, the enzyme responsible for converting HMG-CoA to mevalonic acid, the main substrate in the synthesis of endogenous cholesterol.

The progress of experimental and clinical studies on action statins indicates a number of other biological properties of this group of compounds, and thus their pharmacological potential. The possibility of their use in the pharmacotherapy of cardiovascular diseases, hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome (PCOS), osteoporosis, type 2 diabetes, neurodegenerative diseases, or cancer has been so far highlighted.

The aim of this paper was to systematize the knowledge of statin drugs in terms of the progress of studies on their biological activity indicating the possibility of their potential use in the treatment of diseases other than those related to the cardiovascular system, along with verification of their safety profile and demonstrated adverse effects (DN) as a result of their intake.

The literature review was conducted by a screening of the following scientific databases – PubMed and Google Scholar (the analysis lasted from March 2022 to February 2023). The keywords used for searching were disease-related and DN-related.

Statins have shown potential to alleviate symptoms of androgen excess in women suffering from polycystic ovary syndrome (PCOS). Studies relating to their effect on the treatment of Alzheimer’s disease and dementia indicate a reduction in progressive neurodegenerative changes, and thus suggest their potential use in the prevention and treatment of comorbid cardiovascular disease. Moreover, statins tend to reduce morbidity, increase survival, and alleviate the progression of cancer. The results of studies of the effects of these drugs on the possibility or development of Parkinson’s disease, osteoporosis and the etiology of muscle symptoms appear

to be inconsistent in the relationship of their benefits to DN. Unfortunately, it seems that they have also led to disturbances in carbohydrate metabolism and increased the risk of type II diabetes mellitus (NODM). Studies on the effect of the placebo effect during statin therapy on the frequency with which patients experience DN have confirmed the presence of this effect.

Analysis of the collected studies shows considerable potential for expanding the current therapeutic indications of the drugs in question. However, further randomized controlled trials are required to determine the precise effective dose, duration of therapy for a specific statin.

Keywords: Alzheimer’s disease, cancer, osteoporosis, statins, Parkinson’s disease, pleiotropic effect, POS, placebo, myopathies, hiperandrogenism.

Wykaz stosowanych skrótów

ACM	– ang. <i>all-cause mortality</i> – śmiertelność ogólna	GLUT4	– ang. <i>glucose transporter 4</i> – transporter glukozy typu 4
AD	– ang. <i>Alzheimer’s disease</i> – choroba Alzheimera	HMG-CoA	– 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzym A
AMSTAR	– ang. <i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie pomiarowe do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz	LDL	– ang. <i>low density lipoprotein</i> – lipoproteiny niskiej gęstości
API	– ang. <i>active pharmaceutical ingredient</i> – aktywne składniki farmaceutyczne	NCC	– ang. <i>nested case-control study</i> – zagnieżdżone badanie kliniczno-kontrolne
BMD	– ang. <i>bone mineral density</i> – gęstość mineralna kości	NODM	– ang. <i>new-onset diabetes mellitus</i> – nowo rozpoznana cukrzyca
CK	– ang. <i>creatine kinase</i> – kinaza kreatyninowa	NO	– ang. <i>nitric oxide</i> – tlenek azotu
CSM	– ang. <i>cancer specific mortality</i> – śmiertelność spowodowana nowotworem	OUN	– ośrodkowy układ nerwowy
CT2	– cukrzyca typu 2	PCOS	– ang. <i>polycystic ovary syndrome</i> – zespół policystycznych jajników
DEXA	– ang. <i>dual-energy x-ray absorptiometry</i> – absorpcjometria promieniowania rentgenowskiego o podwójnej energii	PD	– ang. <i>Parkinson’s disease</i> – choroba Parkinsona
DFS	– ang. <i>disease-free survival</i> – przeżycie wolne od choroby	PFS	– ang. <i>progression-free survival</i> – przeżycie bez stwierdzonej progresji nowotworu
DHEA	– ang. <i>Dehydroepiandrosterone</i> – dehydroepiandrosteron	RCT	– ang. <i>Randomised Controlled Trials</i> – randomizowane badania kontrolowane
DHEAS	– ang. <i>dehydroepiandrosterone sulfate</i> – siarczan dehydroepiandrosteronu	RFS	– ang. <i>recurrence-free survival</i> – przeżycie bez stwierdzonego nawrotu nowotworu
DN	– działania niepożądane	SAMS	– ang. <i>statin-muscle associated symptoms</i> – objawy mięśniowe związane ze statyną
EAS	– ang. <i>European Society of Cardiology</i> – Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe	SIM	– ang. <i>statin induced myotoxicity</i> – miotoksyczność indukowana statyną
EMA	– ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków	SRM	– ang. <i>statin related myotoxicity</i> – miotoksyczność związana ze statyną
FDA	– ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Agencja Żywności i Leków	UCP3	– ang. <i>uncoupling protein 3</i> – białko rozprzegające 3

Wstęp

Hipercholesterolemia objawia się zwiększonym stężeniem cholesterolu we krwi. Według polskich wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych [1] wartością docelową cholesterolu całkowitego jest <190 mg/dl (5 mmol/L), natomiast wartością określaną jako alarmową >290 mg/dL (7,5 mmol/L). Rozróżnia się hipercholesterolemię pierwotną oraz wtórną. Hipercholesterolemia pierwotna jest chorobą genetyczną, której przyczyną jest mutacja jednego bądź wielu genów kodujących podjednostki receptora LDL (ang. *low density lipoprotein*), natomiast hipercholesterolemia wtórna spowodowana jest czynnikami środowiskowymi, takimi jak niewłaściwie zbilansowana dieta, brak aktywności fizycznej, otyłość, palenie tytoniu czy niektóre jednostki chorobowe [2]. Wysoki poziom cholesterolu we krwi może prowadzić do gromadzenia się złogów tłuszczowych w naczyniach krwionośnych i miażdżycy, stąd regularne kontrolowanie profilu lipidowego jest wskazane szczególnie dla osób z chorobą niedokrwienną serca, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek lub przebytym incydentem sercowo-naczyniowym [3]. Podwyższony poziom cholesterolu diagnozowany jest badaniem krwi, a w przypadku rozpoznania hipercholesterolemii najnowsze zalecenia proponują zmianę stylu życia oraz eliminację czynników ryzyka, a także włączanie farmakoterapii w postaci statyn [4]. Wspomniana grupa leków ma również zastosowanie w leczeniu rodzinnej homozygotycznej hipercholesterolemii oraz w zapobieganiu zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego [4].

Przełom w leczeniu hipercholesterolemii nastąpił w roku 1987, kiedy na rynek został wprowadzony pierwszy lek z grupy statyn – lowastatyna [5]. W następnych latach zostały zatwierdzone do obrotu w lecznictwie przez FDA (ang. *Food and Drug Administration*) i EMA (ang. *European Medicines Agency*) kolejne z nich – prawastatyna, simwastatyna, fluwastatyna, atorwastatyna, ceriwastatyna i rosuwastatyna, o różnym profilu farmakokinetycznym [6]. Kluczowymi parametrami, które różnicują wymienione statyny, są takie parametry jak: ich stopień wchłaniania z przewodu pokarmowego i metabolizm jelitowo-wątrobowy, wpływające na biodostępność, wiązanie z białkami osocza, rozpuszczalność oraz biologiczny okres półtrwania [7]. Jest to o tyle istotne, że, zgodnie z aktualną wiedzą, zróżnicowanie w farmakokinetyce tych leków wpływa na ich skuteczność terapeutyczną oraz profil działań niepożądanych (DN) (tabela 1).

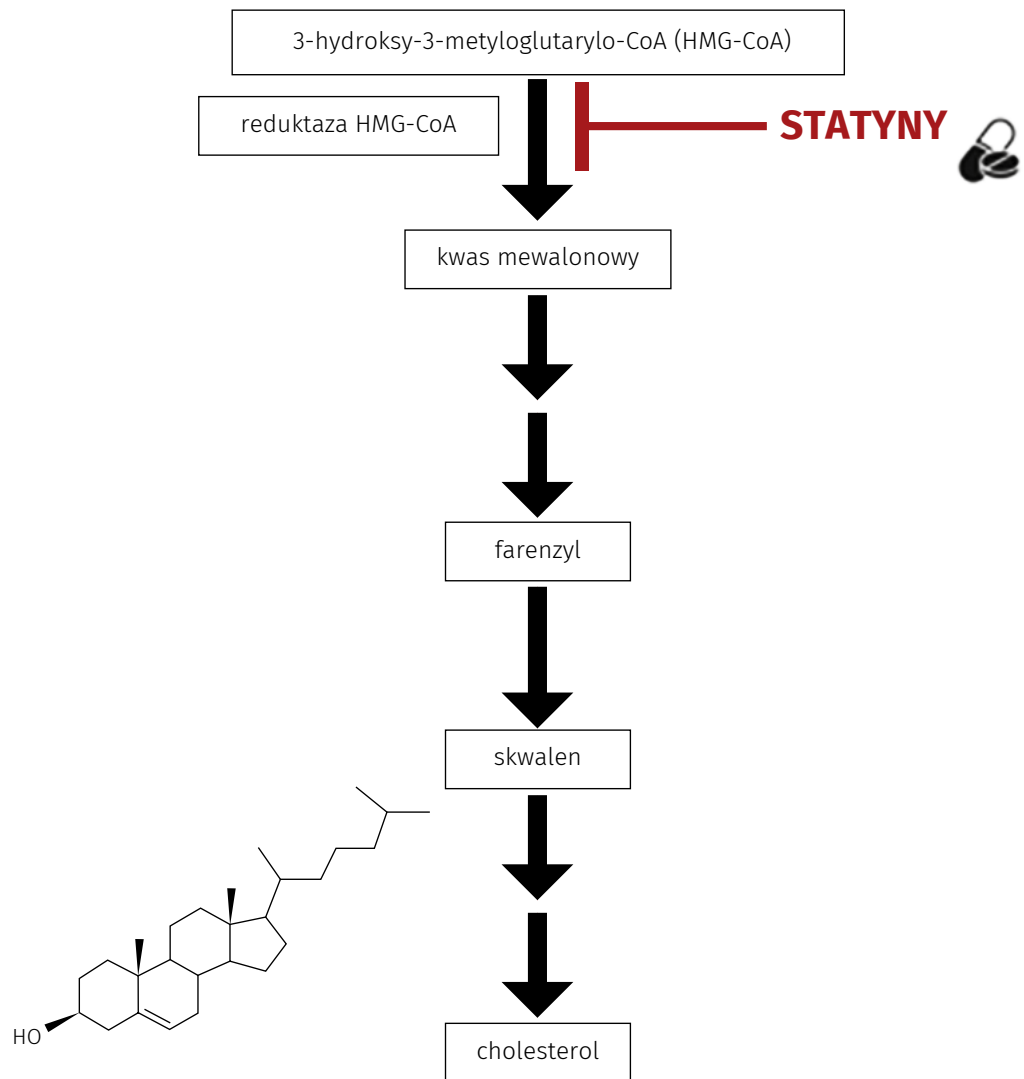
Tabela 1. Profile farmakokinetyczne statyn dostępnych w Polsce [21–25].

DN – działania niepożądane; F – biodostępność; Vd – objętość dystrybucji; EPB – stopień wiązania z białkami; t_{1/2} – biologiczny okres półtrwania; CK – kinaza kreatyninowa.

Table 1. Pharmacokinetic profiles of statins available in Poland [21–25].

DN – adverse events; F – bioavailability; Vd – volume of distribution; EPB – extended protein binding; t_{1/2} – half-life; CK – creatine kinase.

	Wchłanianie	Dystrybucja	Metabolizm	Eliminacja	Częste DN (≥1/100 do <1/10)
ATORWASTATYNA	F = 95–99%	Vd = 38l EPB > 98%	CYP3A4	głównie z żółcią t _{1/2} = 14h	zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, reakcje alergiczne, hiperpigmentacja, bóle gardła i krtani, krwawienia z nosa, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, bóle mięśni i stawów, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, ból głowy, zwiększenie stężenia CK we krwi
FLUWASTATYNA	F = 98%	Vd = 330l EPB > 98%	CYP450	głównie z kałem t _{1/2} = 2,3 ± 0,9h	bezsennosc, ból głowy, nudności, ból brzucha, niestrawność, zwiększony poziom fosfokinazy kreatyninowej i transaminaz we krwi
PRAWASTATYNA	F = 17%	Vd = 0,5l/kg EPB = około 50%	CYP450	głównie z kałem t _{1/2} = 1,5–2h	brak
ROSUWASTATYNA	F = 20%	Vd = 134l EPB = 90%	CYP2C9	głównie z kałem t _{1/2} = 19h	ból i zawroty głowy, cukrzyca, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, bóle mięśni, osłabienie
SIMWASTATYNA	F ≤ 5% (dla aktywnego metabolitu)	EPB > 95%	CYP3A4	głównie z kałem t _{1/2} = 1,9h	brak



Rycina 1. Mechanizm działania statyn.
Figure 1. Mechanism of action of statins.

Mechanizm działania statyn polega na hamowaniu aktywności reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA), enzymu odpowiedzialnego za przekształcanie HMG-CoA do kwasu mewalonowego, stanowiącego główny substrat w syntezie endogennego cholesterolu (**rycina 1**). Przerwanie tego ciągu reakcji biochemicznych skutkuje zwiększonym wychwytywaniem LDL przez komórki, a zarazem ich degradacją, przez co zmniejsza się ich poziom we krwi [8].

Poza obniżaniem poziomu LDL we krwi, statyny wykazują również działanie niezależne od zmniejszania syntezy cholesterolu, obejmujące wzrost aktywności śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (NO), poprawę funkcji śródbłonka, zwiększenie stabilności blaszek miażdżycowych, zmniejszenie stresu oksydacyjnego oraz regulację procesu trombogenezy [9]. Jednym

z najważniejszych efektów plejotropowych statyn jest ich działanie przeciwzapalne wynikające między innymi z redukcji białka ostrej fazy, zmniejszenia migracji białych krwinek oraz ekspresji cząstek adhezyjnych. Oprócz tego statyny obniżają poziom cząstek głównego kompleksu zgodności tkankowej oraz czynnika martwicy nowotworów. Dokładny mechanizm, poprzez który statyny redukują stan zapalny, nie jest nadal poznany [10–12]. W świetle aktualnego stanu wiedzy uważa się, że plejotropowe działanie statyn, wynikające z obniżenia poziomu cholesterolu przy udziale pozostałych z wymienionych czynników, istotnie wpływa na zmniejszenie liczby poważnych incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelności pacjentów wieńcowych [13, 14].

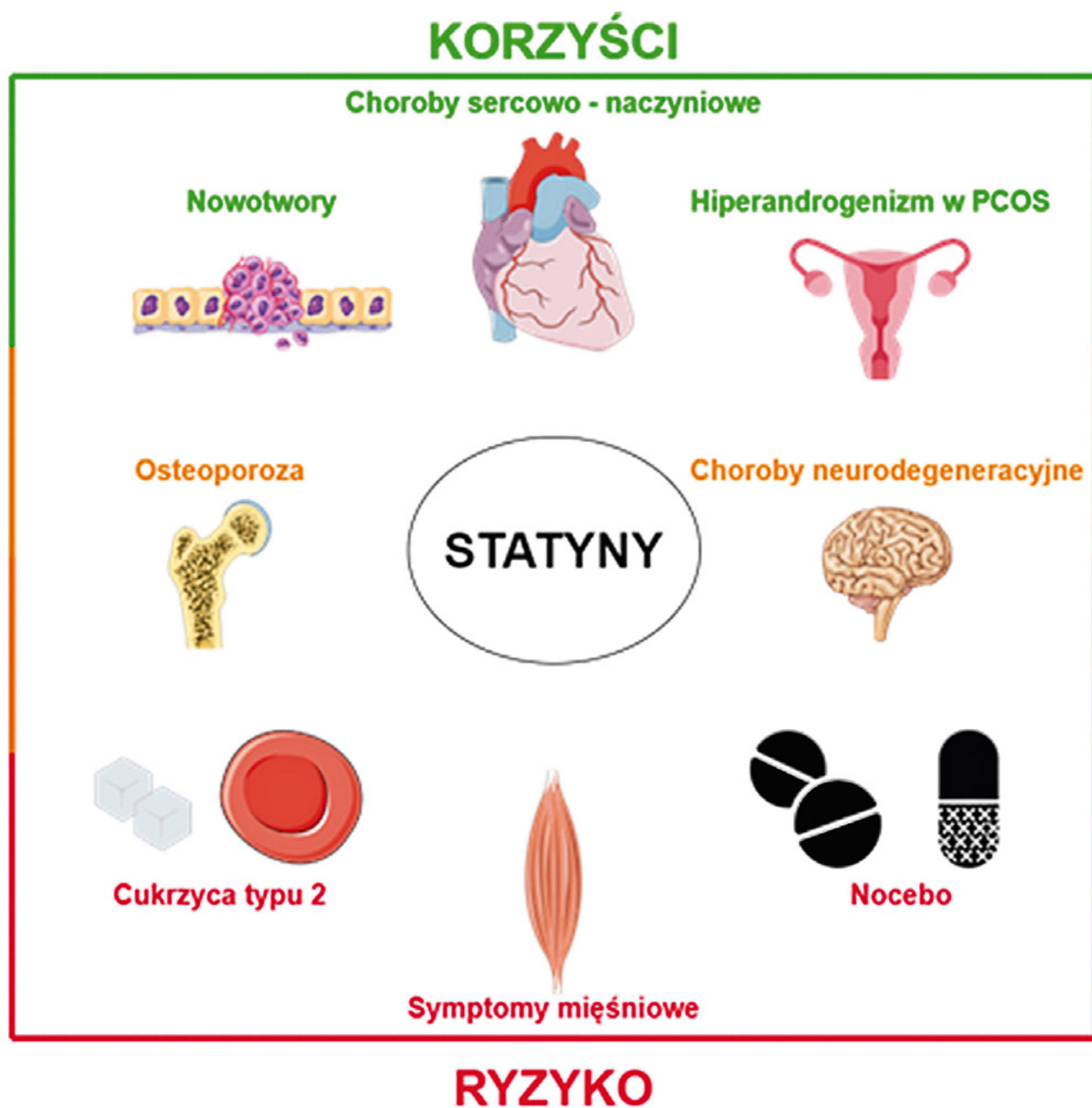
Postęp badań eksperymentalnych i klinicznych z udziałem statyn wskazuje na wiele innych właściwości biologicznych tej grupy związków,

a tym samym ich potencjał farmakologiczny. Poza wykorzystaniem statyn w farmakoterapii chorób układu krążenia [12], dostrzega się możliwość zastosowania ich w leczeniu hiperandrogenizmu u kobiet z zespołem policystycznych jajników (ang. *polycystic ovary syndrome*, PCOS) [16], osteoporozy [17], cukrzycy typu 2 (CT2) [18], chorób neurodegeneracyjnych [19] czy nowotworowych [20]. (rycina 2)

Pomimo intensywnego rozwoju badań przesiewowych w kontekście aktywności biologicznej statyn, mających na celu weryfikację

ich potencjału farmakologicznego, w dalszym ciągu niewystarczająca jest wiedza podsumowująca ich odkryte nowe właściwości biologiczne oraz stojący za nimi mechanizm działania, z jednoczesnym uwzględnieniem rodzaju wykazanych DN.

Głównym celem tej pracy było usystematyzowanie wiedzy w zakresie postępu badań nad biologiczną aktywnością statyn, wskazując na możliwość ich potencjalnego wykorzystania w terapii chorób innych niż te związane z układem sercowo-naczyniowym, wraz z weryfikacją



Rycina 2. Korzyści i ryzyko stosowania statyn.
Figure 2. Benefits and risks of statins.

ich profilu bezpieczeństwa wykazanego w czasie badań będących przedmiotem przeglądu piśmiennictwa. Chcąc uwypuklić najistotniejsze informacje dotyczące potencjału omawianych API (ang. *active pharmaceutical ingredient*) względem jednostek chorobowych, skoncentrowano się przede wszystkim na tych schorzeniach, wobec których istnieje najwięcej opublikowanych danych w kontekście omawianej grupy leków. Uwagę skupiono przede wszystkim na ich potencjalnym zastosowaniu terapeutycznym w: hiperandrogenizmie w przebiegu PCOS, chorobie Alzheimera, chorobie Parkinsona, osteoporozie oraz wybranych nowotworach. Co więcej, w ramach opisu profilu bezpieczeństwa omawianych API przeanalizowano piśmiennictwo dotyczące symptomów mięśniowych, cukrzycy typu II oraz efektu *nocebo*.

Metodologia

Przeglądu piśmiennictwa dokonano przeszukując naukowe bazy danych – PubMed i Google Scholar (analiza trwała od marca 2022 do lutego 2023 r.). Celem zwiększenia efektywności pracy i przeprowadzenia skutecznego przeglądu literatury autorzy opracowując koncepcję publikacji, przed przystąpieniem do redagowania manuskryptu, zostali podzieleni na zespoły podzadaniowe, którym przydzielono konkretny temat, aby nie powielać informacji w trakcie redagowania manuskryptu.

Terminami wyszukiwania były wymienione hasła dotyczące chorób oraz DN, tj. „statyny” (ang. *statins*), „PCOS” (ang. *POS*), „hiperandrogenizm” (ang. *hiperandrogenism*), „choroba Alzheimera” (ang. *Alzheimer’s disease*), „choroba Parkinsona” (ang. *Parkinson’s disease*), „osteoporoza” (ang. *osteoporosis*), „choroby nowotworowe” (ang. *cancer*), „miopatie” (ang. *myopathies*), „cukrzyca” (ang. *diabetes*), „*nocebo*” (ang. *nocebo*), „efekty plejotropowe” (ang. *pleiotropic effects*).

Kryterium włączenia do przeglądu piśmiennictwa obejmowało prace przeglądowe (ang. *review*), metaanalizy (ang. *metaanalysis*), badania kliniczne w postaci randomizowanych badań kontrolowanych (ang. *Randomised Controlled Trials*, RCT), badania obserwacyjne (ang. *observational studies*) oraz badania przedkliniczne (ang. *preclinical studies*) i eksperymentalne (ang. *experimental studies*) *in vitro* lub *in vivo* – napisane w języku polskim lub angielskim i opublikowane w latach 1990–2023. Kryteria wyłączenia obejmowały abstrakty konferencyjne oraz badania bez pełnych dostępnych danych. Wspomniana metodologia pozwoliła na wzmocnienie

aktualności danych, wartości dowodowej użytych wyników, a tym samym wiarygodności znalezionych informacji.

Terapeutyczne działanie plejotropowe statyn

Zastosowanie statyn w leczeniu wysokiego stężenia cholesterolu i zmniejszaniu ryzyka chorób sercowo-naczyniowych zostało dobrze poznane. Jednak w ostatnich latach uwaga została przesunięta w kierunku poszukiwania potencjalnych dodatkowych korzyści ze stosowania tej grupy leków. Odnoszą się one do szerokiego zakresu działań jakie te leki wywierają na organizm poza swoimi pozytywnymi właściwościami w chorobach sercowo-naczyniowych. Poniżej zostaną przeanalizowane różne efekty działania statyn i ich potencjalne implikacje dla leczenia wybranych jednostek chorobowych.

Hiperandrogenizm u kobiet z PCOS

PCOS to jedno z najczęstszych zaburzeń hormonalnych, które dotyka około 4–12% kobiet w wieku rozrodczym [26]. Schorzenie to objawia się zaburzeniami gospodarki lipidowej i węglowodanowej, hiperinsulinizmem, insulinoopornością oraz hiperandrogenizmem [26]. Szczególnie hiperandrogenizm stanowi istotny problem zdrowotny. Pojawia się u 60–80% kobiet z PCOS i przyczynia się do zaburzeń miesiączkowania, nasilonego trądziku, łysienia typu męskiego oraz nadmiernego owłosienia pod postacią hirsutyzmu [27]. Wnioski z analiz [28, 29] pokazują, że stosowanie statyn może zmniejszać nasilenie tych objawów. Sugeruje się, że może to wynikać z tego, iż androgeny, tj. dehydroepiandrosteron (DHEA), siarczan dehydroepiandrosteronu (DHEAS), testosteron czy też androstendion należą do hormonów steroidowych, do syntezy których niezbędny jest cholesterol.

W metaanalizie z 2018 r. skoncentrowano się przede wszystkim na ocenie wpływu przyjmowanych statyn na poziom DHEA u kobiet z PCOS [29]. Zebrano 10 randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych, w których brało udział 735 pacjentek z PCOS (361 kobiet leczonych statynami i 374 w grupie kontrolnej). W sześciu badaniach zastosowano simwastatynę (20 mg na dobę), w dwóch atorwastatynę (20 mg na dobę), w jednym atorwastatynę (40 mg na dobę) i w ostatnim rosuwastatynę (10 mg na dobę). Czas leczenia statynami był różny, w trzech badaniach – 24 tygodnie, a w pozostałych 12 tygodni bądź mniej. Analiza podgrup oparta była na

podziale na rodzaj statyn i czasie farmakoterapii. Zaobserwowano, że atorwastatyna w znacznym stopniu obniżyła poziom DHEA, a simwastatyna wykazała jedynie tendencję do zmniejszenia jego stężenia w osoczu. Długość terapii nie miała wpływu na ich skuteczność. W analizie zwrócono uwagę na to, że poziomy DHEA były mierzone różnymi metodami i nie wszystkie badania przeprowadzone były w celu oceny wpływu statyn na stężenie DHEA w surowicy, a wyjściowe cechy pacjentów były niejednorodne (wiek, pochodzenie etniczne, cel stosowania terapii). Ponadto, poziom DHEA wykazał ujemną korelację z otyłością brzuszna, dyslipidemią i insulinoopornością u przebadanych pacjentek. Podsumowano, że o ile u kobiet z PCOS obniżenie poziomu DHEA jest pożądane, to jednak przy wyższych dawkach statyn ujawniać się mogą wyżej przytoczone niekorzystne efekty, a aż 40% pacjentek z PCOS narażone jest na cukrzycę typu 2 i nietolerancję glukozy. Zdaniem autorów należy więc zawsze rozważyć korzyści i ryzyka płynące ze stosowania statyn u kobiet z zespołem policystycznych jajników [29].

Kolejna metaanaliza wykazała znaczący wpływ redukujący statyn na poziomy testosteronu, DHEA i DHEAS w porównaniu z grupą kontrolną [28], a w czasie badań zaobserwowano poprawę skórnych objawów hirsutyzmu i trądziku po zastosowaniu statyn u kobiet z PCOS. Metaanaliza obejmowała 682 kobiety z PCOS z dziewięciu RCT. Pacjentki przyjmowały tylko dwie różne statyny (simwastatynę lub atorwastatynę) w dawce 20 lub 40 mg na dobę przez co najmniej siedem dni. Simwastatyna użyta była w sześciu badaniach, z kolei atorwastatyna w trzech. W grupie kontrolnej zastosowano placebo (5 badań), metforminę (3 badania) oraz doustną antykoncepcję hormonalną (1 badanie). Najbardziej istotne wydają się spadki poziomu testosteronu, gdyż zmiany te zaobserwowano we wszystkich z dziewięciu RCT. Stężenia DHEA i DHEAS zostały obniżone w siedmiu badaniach, zmiany w owłosieniu zostały zauważone tylko w czterech z nich, natomiast trzy badania dostarczyły danych na temat poprawy objawów trądziku. Nie zauważono istotnych statystycznie zmian dotyczących stężenia androstendionu, najprawdopodobniej ze względu na małą liczebność próby (48 pacjentek w dwóch badaniach) [28]. Wśród ograniczeń wartości dowodowej wniosku z przeprowadzonej metaanalizy wyróżniono heterogeniczność badań. Co więcej, poziomy androgenów we krwi były mierzone różnymi metodami, a zmiany w trądziku i hirsutyzmie były oceniane subiektywnie w oparciu o różne standardy [28].

Na podstawie danych z obu przytoczonych metaanaliz można wysnuć wniosek, że stosowanie statyn łagodzi objawy hiperandrogenizmu, choć należy zwrócić uwagę na ryzyko wystąpienia DN. Stąd wydaje się, że u kobiet z przeciwwskazaniami do stosowania terapii hormonalnej, statyny potencjalnie mogłyby stać się alternatywną drogą leczenia hiperandrogenizmu u kobiet z PCOS.

Choroba Alzheimera

Zaburzenia funkcji poznawczych obejmują szeroką grupę schorzeń, wśród których znajdują się zarówno niewielkie zaburzenia pamięci, jak i ciężkie postaci otępienia, jak choroba Alzheimera (ang. *Alzheimer's disease*, AD). Postępująca utrata funkcji poznawczych przy tym schorzeniu związana jest przede wszystkim z nagromadzeniem się w korze mózgowej i podkorowej istocie szarej blaszek starczych złożonych głównie z białka beta-amyloidu oraz kłębków neurofibrilarnych, zbudowanych z białka tau [30]. Wpływ statyn na funkcje kognitywne jest ciągłym przedmiotem dyskusji.

Niegdyś do potencjalnych DN statyn zaliczano pogorszenie funkcji poznawczych, jednak aktualne dane z metaanaliz [31, 32] zdają się zaprzeczać temu twierdzeniu. Co więcej, wskazują, że statyny mają potencjalne działanie hamujące progresję demencji [33]. Prawdopodobny mechanizm ich działania protekcyjnego wynika z pokonywania przez statyny bariery krew-mózg, a następnie wpływu na metabolizm cholesterolu w OUN [34]. Ponadto wykazano, że statyny niwelują stan zapalny, wykazują działanie antyoksydacyjne [35] i działają ochronnie na śródbłonek naczyniowy poprzez pobudzanie syntezy NO [20].

W metaanalizie z 2021 r. analizowano wyniki z 46 badań (38 badań kohortowych i 8 badań kliniczno-kontrolnych), w których udział wzięło od 123 do 2 004 692 osób [31]. Oceniano wpływ statyn na ryzyko wystąpienia demencji (zaburzenia funkcji kognitywnych). Skoncentrowano się na wynikach badań obserwacyjnych pacjentów [31]. W 25 badaniach skupiono się na występowaniu otępienia, 10 badań obejmowało zdefiniowaną AD, a 11 łączyło obie przypadłości. Wykazano, że stosowanie statyn nie tylko nie zwiększało ryzyka zaburzeń neuropoznawczych, ale było związane ze znaczącym spadkiem ryzyka wystąpienia otępienia i AD. Co więcej, stosowanie statyn o silniejszej aktywności hipolipemizującej (atorwastatyna, rosuvastatyna, simwastatyna) wiązało się z większą redukcją ryzyka otępienia (20%) w porównaniu ze statynami o mniejszej sile działania (16%).

Autorzy analizy dostrzegli ograniczenia wartości dowodowej przedstawianych wyników obserwacyjnych wnioskując, że dla uzyskania pełniejszego obrazu klinicznego w tym aspekcie zachodzi konieczność przeprowadzenia dodatkowych RCT z dłuższym czasem obserwacji, aby otrzymane wnioski potwierdzić. Dodatkowo, zdaniem autorów, z uwagi na fakt, że w cytowanych badaniach stosowano niejednorodne kryteria diagnostyczne demencji, które nie były poparte standaryzowanym testem, w dalszych badaniach w tym względzie powinna mieć miejsce unifikacja [31].

Do zbliżonych wniosków doszli autorzy metaanalizy uwzględniającej 30 badań obserwacyjnych (23 badania kohortowe i 7 kliniczno-kontrolne), w których łącznie wzięło udział aż 9 162 509 pacjentów, w tym 84 101 z demencją [32]. W badaniach wykazano, że długi czas trwania terapii statynami (powyżej 3 lat) wpłynął znacząco na zmniejszenie ryzyka demencji w porównaniu z krótszym czasem leczenia. Co więcej, autorzy stwierdzili, że stosowanie statyny względnie hydrofilowej, np. rosuwastatyny (w porównaniu np. z atorwastatyną) wiązało się z uzyskaniem u pacjentów korzystniejszych efektów. Silniej hipolipemizująco działające statyny (rosuwastatyna, atorwastatyna, simwastatyna) w większym stopniu redukowały ryzyko demencji, podczas gdy statyny o słabszym działaniu (prawastatyna, fluwastatyna i lowastatyna) nie wykazały redukcji demencji. W związku z tym zasugerowano, że głównym czynnikiem zmniejszającym demencję jest siła działania statyn, a nie ich właściwości lipofilowe [32].

Choroba Parkinsona

Parkinsonizm to termin określający schorzenie charakteryzujące się m.in. spowolnieniem ruchowym, zaburzeniem stabilności ciała, sztywnością mięśni oraz drżeniem spoczynkowym [36]. Mimo że choroba Parkinsona, (ang. *Parkinson's disease*, PD) i AD należą do chorób neurodegeneracyjnych, ich etiologia jest inna. Przyczyną pierwotnej (idiopatycznej) PD jest zanik neuronów w OUN w obrębie substancji czarnej i miejsc sinawym, natomiast wtórna postać choroby wynika ze spadku poziomu dopaminy w konsekwencji innej choroby lub stosowania leków, w szczególności neuroleptyków [36]. Wpływ statyn na ryzyko wystąpienia PD jest kwestią sporną. Przeprowadzono wiele badań mających na celu określenie związku między stosowaniem statyn a ryzykiem wystąpienia PD, jednak wyniki były sprzeczne, a wnioski niejednoznaczne [37–41]. Ze względu na ich działanie plejotropowe (antyoksydacyjne, przeciwzapalne) sugeruje się, że mogą

one przynieść korzyści osobom chorym na PD [42, 43]. Wyniki badania [38] wskazującego na potencjalne ryzyko stosowania statyn w kontekście PD zebrano w podrozdziale „Niepożądane działania statyn”.

Metaanaliza z 2016 r. oceniająca wpływ statyn na ryzyko wystąpienia choroby Parkinsona obejmuje 11 badań (5 kliniczno-kontrolnych i 6 kohortowych), w których wzięło udział łącznie 3 513 209 pacjentów, w tym 21 011 z PD [37]. Autorzy podkreślili, że dotychczas nie przeprowadzono badań typu RCT ze względów etycznych. W 2 badaniach kliniczno-kontrolnych oraz 3 kohortowych zaobserwowano efekt ochronny statyn na rozwój PD. Sumując efekty z 11 badań użytych w metaanalizie, uzyskano zmniejszenie o 19% ryzyko rozwoju choroby Parkinsona. Związek ten jest zgodny z wynikami badań na zwierzętach [44, 45] oraz *in vitro* [46, 47]. Spośród zastosowanych w badaniach statyn, tj. atorwastatyny, simwastatyny, lowastatyny, rosuwastatyny i prawastatyny, tylko ostatnia z wymienionych nie wykazała istotnego statystycznie spadku ryzyka wystąpienia PD. Autorzy uważają, że może to wynikać z jej słabej lipofilowości, a co za tym idzie ograniczonego wpływu na OUN. Metaanaliza posiada jednak kilka ograniczeń – wyniki zostały otrzymane z badań obserwacyjnych, stosowano niejednorodne kryteria diagnostyczne PD, w badaniach nie zostały uwzględnione poziomy cholesterolu frakcji LDL, a co więcej, w niektórych z badań zaobserwowano związek między obniżonym poziomem LDL a większą częstotliwością występowania PD. Szczególnie ostatni wniosek wskazuje, że kwestia ochronnego działania statyn przed PD nie jest jednoznaczna [37].

Mimo że w opisanej metaanalizie została zaobserwowana odwrotna zależność między stosowaniem statyn a ryzykiem wystąpienia choroby Parkinsona, to wniosek ten jednak należy interpretować z ostrożnością, ze względu na fakt, że wyniki badań mają względnie niską moc naukową, ponieważ pochodzą z badań obserwacyjnych. W celu dostarczenia rzetelniejszych wniosków należałoby przeprowadzić RCT i dodatkowe prospektywne badania kohortowe.

Do zbliżonych wniosków doszli autorzy metaanalizy z 2019 r. obejmującej 17 badań (8 kliniczno-kontrolnych i 9 kohortowych) [48]. Uwzględniono w niej łącznie 3 845 303 uczestników, w tym 28 639 z PD. Badania ujęte w metaanalizie prowadzone były w latach 1990–2017. Pacjenci przyjmowali różne rodzaje statyn (atorwastatynę, lowastatynę, prawastatynę, rosuwastatynę, simwastatynę), spośród których tylko atorwastatyna redukowała ryzyko PD w stopniu

istotnym statystycznie. Stwierdzono, że długotrwałe stosowanie statyn (10–15 lat) wykazuje działanie ochronne na ryzyko wystąpienia PD, jednakże w celu dostarczenia rzetelniejszych wniosków należałoby przeprowadzić więcej RCT.

Osteoporoza

Osteoporoza jest chorobą układu kostno-szkieletowego, w przebiegu której dochodzi do zaniku gęstości mineralnej kości (ang. *bone mineral density*, BMD), co prowadzi do ich zwiększonej łamliwości. Według dostępnych danych, co druga kobieta oraz jeden na pięciu mężczyzn dozna w swoim życiu złamania osteoporotycznego [49, 50].

Badanie kliniczne z 2021 r. obejmowało 137 184 pacjentów, spośród których 68 592 cierpiało na osteoporozę [51]. Pacjenci zostali dopasowani w stosunku 1:1 z grupą kontrolną pod względem wieku, płci, dochodu i regionu zamieszkania. Grupa badana miała podawane przez 730 dni statyny lipofilowe (atorwastatynę, fluwastatynę, lowastatynę, pitawastatynę, simwastatynę) lub hydrofilowe (prawastatynę, rosuwastatynę). Wyodrębniono 10 grup wiekowych (od 40 lat do > 85) w przedziałach co 5 lat. Analiza podgrup według wieku i płci wykazała, że u kobiet < 60 roku życia stosowanie statyn lipofilowych i hydrofilowych wiązało się z mniejszą częstotliwością występowania osteoporozy. Natomiast u kobiet ≥ 60 roku życia, stosujących statyny lipofilowe, ta zależność była odwrotna, prowadząc do wzrostu ryzyka występowania osteoporozy. Zdaniem autorów takie działanie statyn lipofilowych może wiązać się bowiem z większą szybkością ich wchłaniania, a tym samym zwiększoną biodostępnością i dystrybucją w organizmie, co poprzez hamowanie syntezy cholesterolu (związku wyjściowego do syntezy estrogenów) może pogłębiać już obniżony poziom estrogenów u starszych kobiet [52]. Prawdopodobny mechanizm protekcyjnego działania statyn w osteoporozie polega na pobudzaniu osteogenezy, hamowaniu aktywacji i różnicowaniu osteoklastów [53]. Niemniej jednak autorzy artykułu podkreślają, że dostęp do informacji z bazy danych był ograniczony, nasilenie osteoporozy u pacjentów było różne, a uczestnicy badania, którzy nie odwiedzili kliniki lub nie mieli objawów osteoporozy, mogli zostać błędnie zaklasyfikowani do grupy kontrolnej [51].

Podsumowując, wyniki opisanego powyżej badania wskazują, że statyny mogą mieć potencjalnie korzystny wpływ na obniżenie ryzyka wystąpienia osteoporozy u kobiet w średnim wieku. Jednak należy zachować ostrożność

u pacjentek > 60 roku życia, u których statyny mogą obniżać BMD. Zależność ta jest szczególnie widoczna przy terapii statynami lipofilowymi w wysokich dawkach [51, 54]. Dane wskazujące na potencjalne ryzyko stosowania statyn w kontekście farmakoterapii osteoporozy z udziałem tej grupy leków [54] opisano w podrozdziale „Niepożądane działania statyn”.

Nowotwory

W świetle aktualnego stanu wiedzy nowotwory stanowią główną przyczynę zgonów we wszystkich krajach świata bez względu na stopień ich rozwoju gospodarczego i populacyjnego, a odnotowywana coraz większa liczba przypadków u osób niebędących w wieku podeszłym w znacznym stopniu przyczynia się do obniżenia średniej długości życia w ujęciu statystyki populacyjnej. W 2020 r. oszacowano, że na świecie zanotowano 19,3 miliona nowych przypadków oraz prawie 10 milionów śmierci spowodowanych nowotworem [55], natomiast w Polsce, według Krajowego Rejestru Nowotworów, w tym samym czasie odnotowano ponad 73 000 nowych zachorowań oraz ponad 54 000 zgonów [56]. Na świecie najczęściej diagnozowanymi były nowotwory piersi (11,7%), płuc (11,4%), jelita grubego (10%), prostaty (7,3%) oraz żołądka (5,6%). Najwięcej zgonów ilościowo odnotowano w przypadku nowotworów płuc (18%), jelita grubego (9,4%), wątroby (8,3%), żołądka (7,7%) oraz piersi (6,9%) [55]. Podobne tendencje w kontekście zachorowalności oraz umieralności na nowotwory zauważalne są w Polsce [56]. Ze względu na wysokie koszty leczenia i hospitalizacji, nowe leki pomocne w prewencji i leczeniu nowotworów opierają się na repozycjonowaniu leków już zatwierdzonych do obrotu w lecznictwie. Pozwala to na uniknięcie wieloletnich badań nad opracowaniem nowych cząsteczek terapeutycznych oraz zapewnia znane bezpieczeństwo stosowanej terapii. Przykładem takiego możliwego zastosowania wydają się być statyny z uwagi na ich plejotropowe działanie oraz potencjał cytotoksyczny wiążący się z aktywnością proapoptyczną [57]. Badania przedkliniczne pozwoliły zrozumieć ich dokładne mechanizmy molekularne odpowiedzialne za potencjalne działanie przeciwnowotworowe [57, 58].

Prace badawcze *in vitro* wykazały, iż statyny mogą wpływać na różne rodzaje programowanej śmierci komórki poprzez indukowanie apoptozy, ferroptozy (apoptozę zależną od żelaza) i pyroptozy (zapalna lityczna śmierć komórki) oraz regulację procesu autofagii [57]. Dodatkowym celem działania jest nienowotworowe mikrośrodowisko

nowotworu, gdzie sugeruje się, że statyny hamują narastanie hipoksji i kwasicy metabolicznej, zmniejszają produkcję mleczanu, wolnych rodników i mineralo- oraz kortykosteroidów, regulują remodeling komórkowy, wpływają na poszczególne komponenty układu odpornościowego oraz hamują wydzielanie cytokiny IL-6 czy chemokin CCL2 i CCL3 [57]. Natomiast, badania *in vivo* wykazały, że statyny powodują supresję wzrostu nowotworu i jego proliferacji, hamują proces metastazy [59] oraz działają antyangiogennie i immunoregulacyjnie [60].

W licznych badaniach klinicznych i epidemiologicznych wykazano korzystny wpływ włączenia statyn do przeciwnowotworowych terapii adjuwantowych czy terapii kombinowanych z lekami konwencjonalnymi [58, 61–69]. Efekty skuteczności zastosowanych leków w pracach dotyczących terapii antynowotworowej często opisywane są przez odpowiednie parametry dotyczące śmiertelności lub przeżycia pacjentów, określone jako tzw. punkty końcowe badania. Najważniejszymi z nich są śmiertelność ogólna (*ang. all-cause mortality*, ACM), śmiertelność spowodowana nowotworem (*ang. cancer specific mortality*, CSM), przeżycie bez stwierdzonej progresji nowotworu (*ang. progression-free survival*, PFS), przeżycie bez stwierdzonego nawrotu nowotworu (*ang. recurrence-free survival*, RFS) oraz przeżycie wolne od choroby (*ang. disease-free survival*, DFS) [61]. Wyniki najnowszych

metaanaliz dotyczących wpływu statyn na rozwój, progresję, nawroty i śmiertelność spowodowaną nowotworami wraz z wyszczególnieniem niektórych z nich przedstawiono w **tabeli 2**.

W badaniach [58, 62–63, 65–69] wyraźnie zauważalne jest zmniejszenie parametru ACM oraz CSM w grupie badanej przyjmującej statyny w porównaniu z grupą kontrolną bez względu na rodzaj nowotworu. W badaniach [61–63, 65, 69] charakterystyczne jest również obniżone RFS. Zebrane metaanalizy rzadko badały wpływ statyn na ryzyko zachorowania na nowotwór lub nie wykazały znaczącego statystycznie wpływu, dlatego trudno określić rolę statyn jako środka prewencyjnego przed zachorowaniem na nowotwór.

W badaniu dotyczącym raka jelita grubego udowodniono, że statyny mogą odgrywać rolę czynnika protekcyjnego przed zachorowaniem [58], jednakże trudno jest odnieść te konkluzje do ogółu populacji, gdyż badanie obejmowało pacjentów z krajów zachodnich. Dodatkowo, nie jest wiadome, który rodzaj statyny oraz w jakiej dawce i przez jaki okres terapii jest najlepszy, ponieważ nie brano tego pod uwagę w analizie. W metaanalizie [61] zebrano dane z 95 badań na temat wpływu statyn na leczenie 18 różnych typów nowotworów. Wyniki ogólne wykazały poprawę wszystkich 5 parametrów dotyczących śmiertelności lub przeżywalności pacjentów nowotworowych (ACM,

Tabela 2. Wpływ statyn na parametry związane z zachorowalnością, przeżywalnością i przebiegiem choroby nowotworowej. Wartości procentowe w tabeli określają zmianę procentową poszczególnych parametrów w porównaniu do grupy kontrolnej, nie przyjmującej statyn (cyfry rzymskie oznaczają różne publikacje). ACM – śmiertelność ogólna; CSM – śmiertelność spowodowana nowotworem; PFS – przeżycie bez progresji nowotworu; RFS – przeżycie bez nawrotu nowotworu; DFS – przeżycie wolne od choroby; RoC – ryzyko zachorowania na nowotwór; szare pole – brak danych; NR – brak wpływu.

Table 2. Effect of statins on parameters related to cancer incidence, survival and course. The percentages in the table indicate the percentage change in each parameter compared to a control group not taking statins (roman numerals indicate different publications). ACM – all cause mortality; CSM – cancer specific mortality; PFS – progression-free survival; RFS – recurrence-free survival; DFS – disease-free survival; RoC – risk of cancer; grey area – lack of date; NR – not relevant.

	Liczba pacjentów	Leczeni statynami	Leczeni statynami (%)	ACM	CSM	PFS	RFS	DFS	RoC	Przypis
Wiele nowotworów I	1111407	92244	8%	30%	40%	32%	26%	47%		[65]
Wiele nowotworów II	953117	233322	24%		22%	NR	13%			[61]
Rak jelita grubego	387518	41134	11%	19%	22%					[58]
Rak nerki	18105			26%	33%	NR	NR			[66]
Rak przełyku	20435	5319	26%	19%	16%					[67]
Rak płuc	99297			21%	17%		15%			[63]
Rak jajnika	19904			26%	13%					[68]
Rak piersi I	24541			47%	39%		26%			[62]
Rak piersi II				18%	18%		25%		NR	[69]
Glejak	736247								NR	[64]

CSM, PFS, RFS, DFS). Podział na podgrupy ze względu na np. rodzaj nowotworu czy stopień jego zaawansowania, pokazał stały pozytywny efekt w przypadku ACM, CSM, RFS. Ze względu na dużą heterogenność populacji pacjentów nie udało się jednoznacznie ustalić, który rodzaj statyny, w jakiej dawce i przez jaki czas gwarantuje ten zauważalny efekt. W badaniach dotyczących raka piersi [62, 69] wykryto różnice w skuteczności działania statyn w zależności od fenotypu nowotworu [62]. U pacjentek z hormono-zależnym rakiem piersi CSM było zmniejszone, natomiast nie było efektu dla ogólnej śmiertelności i nawrotu choroby. U pacjentek z hormono-negatywnym rakiem piersi zauważono tylko obniżenie ACM i RFS, jednakże statystycznie nieznamienne [62]. Świadczyć to może o różnej reakcji pacjentek w zależności od fenotypu nowotworu na wprowadzone leczenie statynami. Dodatkowo, nie zauważono wpływu statyn na ryzyko wystąpienia nowotworu piersi, co sugeruje, że statyny nie są dobrym środkiem prewencyjnym przed zachorowaniem [69]. W metaanalizie dotyczącej raka płuca wykazano, że większe korzyści terapeutyczne wynikające ze stosowania statyn występują w grupie chorych w IV fazie przebiegu nowotworu niż w fazach mieszanych I-III lub I-IV [63]. Co więcej, u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc z mutacją *KRAS* zauważono, że statyny zmniejszają oporność na leczenie gefitinibem [63]. W kolejnej metaanalizie dotyczącej efektywności terapeutycznej w terapii glejaka autorzy zaznaczają, że w badaniach *in vitro* statyny wykazały pozytywny efekt w postaci hamowania wzrostu nowotworu, jednakże niemający przełożenia na rzeczywistość kliniczną [64]. W publikacji Yang i wsp. [65] zebrano dane z 60 badań dotyczących wpływu statyn na CSM, PFS i RFS dla 13 typów nowotworów. W przypadku parametrów CSM i PFS zauważono poprawę kliniczną w grupie stosującej statyny, natomiast dla RFS nie było znaczących zmian. Świadczyć to może o korzyściach w stosowaniu statyn w zakresie przeżycia pacjentów nowotworowych. W metaanalizie [66] badającej wpływ statyn na ACM, CSM, PFS, RFS dla pacjentów z nowotworem nerki wykazano poprawę parametru ACM oraz CSM, natomiast nie zauważono znaczącej poprawy PFS i RFS. Wyniki tej analizy sugerują, że pacjenci ze wskazaniami do terapii obniżającej poziom lipidów i współistniejącym rakiem nerki powinni być preferencyjnie leczeni statynami. W kolejnym opracowaniu weryfikującym wpływ statyn na parametry ACM i CSM dla pacjentów chorujących na raka przelyku wykazano zmniejszenie śmiertelności ogólnej i spowodowanej nowotworem, bez względu na czas trwania terapii oraz

podtyp nowotworu. Wyniki wskazały zatem, że statyny mogą służyć jako dodatkowe leki przeciwnowotworowe w leczeniu raka przelyku [67]. Ponadto zauważono, że statyny stosowane po diagnozie nowotworu jajnika mogą zwiększać przeżywalność pacjentek. Jak podkreślono, nieznanym jest efekt terapii statynami przed diagnozą nowotworu ze względu na niejednoznaczne wyniki badań [68].

Każda z metaanaliz brana pod uwagę w kontekście możliwości zastosowania statyn w terapii przeciwnowotworowej zawierała ograniczenia wynikające ze specyfiki badań [58, 61–69]. Większość opierała się na badaniach obserwacyjnych, które w swojej naturze charakteryzują się dużą heterogenicznością. Wynikało to przede wszystkim ze stosowania różnego rodzaju statyn, czasu trwania terapii oraz dawek. Poza tym, badania rzadko uwzględniały pochodzenie etnicze/rasowe pacjentów lub ich polimorfizm genetyczny. Kolejnym czynnikiem wpływającym na zmienność było nieuwzględnianie stopnia zaawansowania nowotworu oraz różnic w molekularnych cechach patologicznych, takich jak mutacje. Autorzy badań zwrócili również uwagę na ograniczone możliwości przesledzenia ograniczeń i błędów badawczych poszczególnych badań obserwacyjnych ze względu na utrudnienia w dostępie do danych, na jakich się opierały. Nieznany jest również wpływ stosowania innych leków podczas terapii nowotworowej na skuteczność działania statyn. Dodatkowo, dużym ograniczeniem było nieuwzględnianie we wszystkich badaniach faktu, czy statyny zostały włączone do terapii przed diagnozą czy po diagnozie nowotworu [58, 61–69].

Mając na uwadze powyższe, konkluzje wynikające z analizy zebranych informacji z metaanaliz powinno się wysuwać z ostrożnością. W celu lepszego zbadania wpływu statyn na przebieg i rozwój nowotworów różnego rodzaju należy zorganizować kontrolowane badania randomizowane, pozwalające wykluczyć wiele z ograniczeń wynikających z badań obserwacyjnych. Niewątpliwie jest to, że poszukiwanie tanich i skutecznych rozwiązań w leczeniu czy zapobieganiu chorobom nowotworowym będzie przyszłym kierunkiem badań, w którym to świetnie komponują się statyny jako tanie leki o dobrze przebadanym bezpieczeństwie stosowania.

Niepożądane działania statyn

Pomimo swojej skuteczności w redukcji ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, statyny mogą powodować pewne działania niepożądane, które zestawione są w charakterystykach

produktów leczniczych. Poniżej zostaną rozpatrzone mechanizmy odpowiedzialne za występowanie symptomów mięśniowych oraz cukrzycy typu 2 (CT2) wraz z bieżącymi badaniami przedstawiającymi najnowszy obraz kliniczny wspomnianych DN. Dodatkowo opisany zostanie problem efektu *nocebo* oraz wątpliwości co do roli statyn w patogenezie choroby Parkinsona i osteoporozy.

Symptomy mięśniowe

Jednymi z najczęściej wspominanych w literaturze DN związanych z lekami z grupy statyn są tzw. symptomy mięśniowe. Pod tym określeniem kryje się wiele pojęć, niejednoznacznie określanych, nierzadko mylonych lub błędnie traktowanych zamiennie. Podstawowymi terminami określającymi patologiczne stany w obrębie mięśni, a dotyczącymi wspomnianej grupy leków, są miopatia, mialgia oraz rabdomioliza. Według *American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)* [70] miopatia jest stwierdzeniem najbardziej ogólnym i oznacza stan patologiczny, w którym włókna mięśniowe nie funkcjonują w prawidłowy sposób. Określenie mialgia dotyczy patologii odczuwanej przez pacjenta jako ból mięśniowy, jednak bez podwyższonego poziomu kinazy kreatynowej we krwi, natomiast rabdomioliza odnosi się do rozpadu tkanki mięśniowej z uwolnieniem mioglobiny do krwi i brunatnym zabarwieniem moczu oraz 10-krotnym podwyższeniem poziomu kinazy kreatynowej (ang. *creatine kinase*, CK) we krwi [70]. W tym aspekcie wyróżnia się ponadto specyficzne symptomy mięśniowe powstałe wskutek właśnie farmakoterapii statynami, tj. SAMS (ang. *statin-muscle associated symptoms*) [71], SIM (ang. *statin induced myotoxicity*) [72] oraz SRM (ang. *statin related myotoxicity*) [73]. Najczęściej spotykanym w literaturze skrótem jest SAMS i wydaje się, że jest on odpowiednikiem polskiego określenia „symptomy mięśniowe”, łączącym indukowaną statynami mialgię, miopatię oraz rabdomiolizę w jeden termin.

Wydaje się, że podstawowym mechanizmem molekularnym, charakteryzującym rozwój SAMS, może być inhibicja prenylacji białek oraz zahamowanie syntezy cholesterolu, które bezpośrednio wynikają z mechanizmu działania statyn [74]. Zmniejszona ilość prenylowanych białek powoduje zaburzenia w transdukcji sygnału w komórkach, będąc przyczyną zmniejszonej przeżywalności komórek wraz z patologicznym ich wzrostem. Brana jest również pod uwagę

dysfunkcja mitochondriów, niedobór koenzymu Q10, wpływ statyn na biogenezę mitochondriów oraz wewnątrzkomórkową ścieżkę transdukcji sygnału Akt/mTOR czy też podwyższenie stężenia mleczanu do pirogronianu [74, 75]. Nieprawidłowe funkcjonowanie mitochondriów wiąże się z upośledzeniem funkcjonowania łańcucha oddechowego, zmniejszeniem wytwarzania energii poprzez mniejsze zużycie tlenu oraz obniżeniem odporności na poziomie komórkowym i tkankowym na aktywność oksydacyjną wolnych rodników, implikujące zwiększeniem stresu oksydacyjnego, skutkującego kaskadą apoptotyczną poprzez uwolnienie cytochromu c do cytozolu i aktywacją prokaspaz [75]. Oprócz anormalnego funkcjonowania mitochondriów również ich biogeneza, czyli proces komórkowy zwiększający ich ilość w komórkach, może zostać zaburzona. Wyjaśnić to może fakt, że statyny wywołują mniejsze szkody w mięśniach oksydacyjnych (typu I, włókna czerwone), zawierających duże ilości mitochondriów, względem mięśni glikolitycznych (typu II, białe). Jednakże problem pojawia się w ocenie wpływu statyn na mięsień sercowy, ponieważ w literaturze znaleźć można sprzeczne informacje odnośnie tego zagadnienia. Pierwsza część prac naukowych wskazuje na działanie kardioprotekcyjne statyn u pacjentów przyjmujących leki przeciwnowotworowe [76]. Potwierdzeniem tego faktu jest również metaanaliza demonstrująca działanie ochronne statyn na serce w przypadku leczenia antracyklinami i/lub trastuzumabem [76]. Natomiast druga część badań naukowych sugeruje aktywność kardiotoxyczną tych leków, odznaczającą się podniesionym poziomem troponiny we krwi czy też zmianami strukturalnymi miocytów [78, 79]. W obydwu przypadkach trudno o wyjaśnienie dokładnego mechanizmu działania statyn w tym obszarze, stąd z pewnością potrzeba kolejnych badań z tego zakresu.

Podsumowując ww. dane, nie można wykluczyć, że współistnienie w tym samym czasie wielu mechanizmów wymienionych powyżej może powodować odpowiedź kliniczną w postaci symptomów mięśniowych w różnych typach tkanek mięśniowych. Istotny jest fakt, że interakcje na poziomie farmakokinetycznym, które powodują wzrost stężenia statyn we krwi (np. interakcja z sokiem grejpfrutowym), mogą zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia opisanych patomechanizmów molekularnych.

Metaanaliza z roku 2017 uwzględniająca 129 680 pacjentów z różnych grup wiekowych, przebadanych w 22 randomizowanych badaniach kontrolowanych, wykazała brak znaczącego wpływu statyn na częstość występowania

miopatii w porównaniu z grupą placebo [80]. Podkreślono jednocześnie, że badania brane pod uwagę mają ograniczenie jakościowe wynikające ze stosowania w porównywanych badaniach klinicznych niższych dawek statyn niż tych wykorzystywanych obecnie w praktykach klinicznych. Dodatkowo, zdaniem autorów, zawierają one element błędu selekcji polegający na ścisłym kryterium wyłączenia, czyli wyidealizowanym doborze pacjentów do badań, przez co faktyczne uogólnianie wyników dla pacjentów mogło być ograniczone [80]. Jednakże metaanaliza z roku 2020, skupiająca się na wpływie statyn na osoby starsze (średnia wieku 73,7 lat), obejmująca 18 192 pacjentów, również nie wykazała wpływu statyn na częstość występowania SAMS [81]. Jednocześnie autorzy wskazywali na homogenność (wykluczenie heterogenności) pacjentów pod względem demograficznym, funkcjonalnym i klinicznym.

W kolejnej metanalizie usystematyzowano badania pod względem występowania miałgii, miopatii oraz rabdomiolizy [82]. Wnioski dotyczące miałgii i miopatii są podobne do tych z poprzednich badań. Jedynie zjawisko rabdomiolizy było zauważalne, jednakże ze względu na zbyt małą liczbę uczestników badania nie można było jednoznacznie określić częstości występowania tego niepożądanego objawu. W przypadku tej metaanalizy autorzy zasugerowali, że możliwą przyczyną braku stwierdzenia negatywnego wpływu statyn na mięśnie jest oparcie analizy na badaniach obserwacyjnych, a nie na kontrolowanych badaniach klinicznych. Spowodowane to może być faktem, że przy badaniach kontrolowanych często wykluczane są czynniki ryzyka zwiększające prawdopodobieństwo wystąpienia symptomów mięśniowych. Dodatkowo, w badaniach wykazano, że występowanie SAMS jest dawkozależne. Zatem, czynniki zwiększające poziom statyn w osoczu stają się czynnikami ryzyka [82]. Mowa tutaj o chorobach nerek i wątroby, polifarmakoterapii (w szczególności leków mogących powodować choroby mięśni, np. fibraty), ciężkim wysiłku fizycznym, spożyciu soku grejpfrutowego lub innych inhibitorów cytochromu CYP3A4 oraz zmienności genetycznej pacjentów [71], w szczególności mutacji genu *SLCOB1*, której obecność powinna skutkować zmianą dawkowania statyn [83]. Przypadek statyn jest więc dobrym przykładem, że dobór „idealnych” pacjentów do badań klinicznych nie zawsze odzwierciedla możliwość uzyskania realnie wiarygodnych wyników obserwacji klinicznych.

W związku z potencjalnymi mechanizmami powodującymi SAMS przeprowadzono wiele

badania na temat wpływu suplementacji koenzymem Q10 oraz witaminą D w celu łagodzenia tych uporczywych objawów. Badania te zebrano w dwie odrębne metaanalizy [84, 85]. Pierwsza z nich dotyczyła stosowania koenzymu Q10 w dawce od 100 do 600 mg przez 1–3 miesiące – nie wykazano różnicy w odczuwaniu stopnia bólu mięśniowego przez pacjentów pomiędzy grupą otrzymującą koenzym Q10 a grupą placebo [84]. W drugiej natomiast badano korelację pomiędzy poziomem witaminy D a wystąpieniem miopatii. Zauważono, że u pacjentów stosujących statyny i odczuwających bóle mięśniowe poziom 25-hydroksywitaminy D (25-OHD) był znacząco niższy niż u pacjentów stosujących statyny i nie mających problemów mięśniowych [85]. Co więcej, autorzy zasugerowali, że egzogenne dostarczanie witaminy D może u większości poprawić tolerancję na ból mięśniowy. Wnioski te oparto o badania, w których pacjenci przyjmowali po 50–100 tys. jednostek tej witaminy tygodniowo przez 3–14 miesięcy [85]. Wyniki tej analizy dowiodły poprawę u 89% badanych pacjentów mających problemy z SAMS. Wzięto również pod uwagę ograniczenia wartości dowodowej tej analizy, wynikającej ze zbyt dużej heterogenności grup pacjentów lub w subiektywnym podejściu do oceny miopatii, konkludując, że w celu potwierdzenia tych wyników potrzebne jest dobrze zorganizowane randomizowane badanie kontrolowane [85]. W związku z tymi wieloma nieścisłościami i kontrowersjami, Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe (ang. *European Society of Cardiology*, EAS) w zaleceniach, dotyczących postępowania u pacjentów w przypadku wystąpienia bólów mięśniowych indukowanych statynami, jak dotychczas nie rekomenduje podawania witaminy D czy koenzymu Q10 jako sposobu uniknięcia SAMS [71].

Cukrzyca typu II

Cukrzyca typu drugiego (CT2) jest przewlekłą chorobą ogólnoustrojową, która oprócz zaburzeń gospodarki węglowodanowej, wynikającej z upośledzonej reakcji komórek organizmu na insulinę wraz z jej zbyt małym wydzielaniem przez trzustkę, może doprowadzić do niewydolności wielonarządowej [86]. Szacuje się, że cierpi na nią 10% populacji osób dorosłych na świecie, głównie w krajach o niskich lub średnich dochodach, a w 2021 r. umarło na nią 6,7 miliona ludzi [87]. Z tego względu uznawana jest za epidemię XXI wieku [87]. Z uwagi na powszechność stosowania statyn oraz ich potencjalny negatywny wpływ na wystąpienie i przebieg tej choroby, badacze starają się coraz lepiej poznać skalę tego

efektu oraz mechanizm odpowiedzialny za to działanie.

Podstawowym problemem terapeutycznym dotyczącym stosowania statyn jest tzw. efekt NODM (ang. *new-onset diabetes mellitus*), czyli zwiększone ryzyko wystąpienia CT2 u pacjentów, u których wcześniej nie zdiagnozowano tego schorzenia [88]. Sugeruje się, że podobnie jak w przypadku symptomów mięśniowych, wynika to z wielu nakładających się na siebie patofizjologicznych mechanizmów molekularnych [88, 89]. Zalicza się do nich m.in. [89]:

- inhibicję aktywności kanału wapniowego typu L (simwastatyna);
- zmniejszenie liczby procesów translokacji receptora GLUT4 (ang. *glucose transporter 4*) do błony komórkowej (atorwastatyna, lowastatyna);
- osłabienie transdukcji sygnału wewnątrzkomórkowego inicjowanego przez insulinę (atorwastatyna);
- zmniejszenie ekspresji GLUT4 w adipocytach spowodowane spadkiem poziomu izoprenoidów we krwi (lowastatyna);
- zmniejszenie poziomu adiponektyny i leptyny we krwi (atorwastatyna, simwastatyna, rosuwastatyna);
- zmniejszenie ilości mitochondrialnego białka UCP3 (ang. *uncoupling protein 3*) odpowiedzialnego za ograniczanie agregacji nieestryfikowanych kwasów tłuszczowych w mitochondriach (simwastatyna);
- zmniejszenie wydzielania insuliny przez komórki β trzustki oraz upośledzenie wrażliwości komórek na insulinę (rosuwastatyna, simwastatyna).

Dodatkowym czynnikiem predysponującym osoby przyjmujące statyny do wystąpienia CT2 jest występujący u nich polimorfizm genetyczny typu SNP, m.in. w strukturze genu *HMGCR* odpowiedzialnego za strukturę reduktazy HMG-CoA, lub epigenetyczny wpływ statyn na ekspresję tzw. małych interferujących RNA (siRNA), zaangażowanych m.in. w procesy rozwoju komórek trzustki oraz wydzielania insuliny [88, 89].

Zwiększenie ryzyka wystąpienia NODM w trakcie terapii statynami zostało potwierdzone w wielu RCT oraz badaniach obserwacyjnych, które na przestrzeni lat zostały zebrane w licznych metaanalizach [90, 91], z których na szczególną uwagę zasługuje praca, w której zestawiono dane w celu określenia częstości występowania NODM [90]. Jednakże, mimo że w większości z 16 wziętych pod uwagę metaanaliz wykazano zwiększone ryzyko NODM, to jednak nie określono ostatecznie jego znaczenia w ujęciu populacyjnym wyrażonym w wartościach procentowych. Powodem

były ograniczenia wynikające ze zróżnicowania badań wziętych do analizy. Podstawowym problemem był fakt, że żadne badanie nie stawiało sobie za cel główny zbadanie związku między stosowaniem statyn a występowaniem NODM. Kolejnym krytycznym ograniczeniem była słaba jakość wykonanych analiz, sprawdzona za pomocą skali AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis*), która wynikała najprawdopodobniej z faktu, że wiele z badań nie spełniało obecnie obowiązujących standardów, ponieważ było wykonanych przed ustaleniem aktualnych rekomendacji dotyczących prowadzenia RCT. Problemem również było określenie dokładnej liczby uczestników wszystkich badań ze względu na to, że poszczególne metaanalizy zawierały w swojej analizie część tych samych badań RCT, co powodowało powielanie liczby pacjentów [90].

Pomimo swoich ograniczeń, cytowany przegląd systematyczny pozwolił umocnić twierdzenie, że statyny powodują zwiększenie wystąpienia ryzyka NODM. W związku z tym autorzy zalecają monitorowanie poziomu glukozy we krwi podczas terapii statynami, zwłaszcza gdy te są stosowane w wysokich dawkach. W celu określenia dokładnej wielkości tego niebezpieczeństwa podkreśla się potrzebę zaprojektowania RCT skupiającego się wyłącznie na zbadaniu częstości jego występowania [90].

Najnowsze wielośrodkowe kontrolowane badanie kohortowe, w którym brało udział 87 734 pacjentów, porównywało znaczenie pitawastatyny (10 238 pacjentów), atorwastatyny i rosuwastatyny (razem 18 605 pacjentów) na NODM [92]. Pacjenci włączeni do eksperymentu pochodzili z 10 różnych ośrodków azjatyckich i byli obserwowani przez co najmniej rok. Wykazano, że zastosowanie pitawastatyny wiąże się z 28% mniejszym ryzykiem wystąpienia NODM w porównaniu z atorwastatyną i rosuwastatyną, co może sugerować, że jej stosowanie w terapii dyslipidemii u pacjentów z wysokim ryzykiem cukrzycy powinno być preferowane względem innych statyn [92].

Zebrane dane pochodzące z omawianych wyników badań, potwierdzają diabetogenne działanie statyn poprzez zwiększenie ryzyka występowania NODM [90, 92]. Wg autorów tych prac potrzeba jednak dalszych badań w celu jednoznacznego stwierdzenia częstości występowania NODM w zależności od stosowania danej statyny w określonej dawce [90, 92]. Ogólnie przyjmuje się, że korzyści płynące ze stosowania statyn w zapobieganiu chorobom sercowo-naczyniowym ciągle przewyższają ryzyko incydentalnego rozwoju NODM. Niemniej jednak wybór statyn

z mniejszym ryzykiem NODM, w świetle powyższych wyników badań, wydaje się być optymalnym rozwiązaniem dla osób z wysokim ryzykiem wystąpienia CT2, u których zaleca się regularne monitorowanie poziomu glukozy we krwi oraz hemoglobiny glikowanej [90, 92]. Dodatkowo, uważa się, że powinno się wprowadzić profilaktycznie modyfikację stylu życia pacjenta, a gdy dojdzie do rozwoju CT2 skutecznie ją leczyć wraz ze stosowanymi statynami, ponieważ u chorych na CT2 obniżają one ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych o 20–25%, a udaru niedokrwienego o 17–26% [91].

Choroba Parkinsona

Autorzy tzw. zagnieżdżonego badania kliniczno-kontrolnego (ang. *nested case-control study*, NCC) z 2022 r. wysnuli hipotezę, że występuje dodatnia korelacja między stosowaniem statyn a wystąpieniem PD [38]. Spośród 514 866 osób populacji koreańskiej po zastosowaniu określonych kryteriów (poziom cholesterolu we krwi >200 mg/dl lub historia hiperlipidemii w wywiadzie) do badania zostało włączonych 3026 pacjentów z PD oraz 12 104 pacjentów stanowiących grupę kontrolną. W badaniach uwzględniono statyny hydrofilowe (prawastatyna, rosuwastatyna) oraz statyny lipofilowe (atorwastatyna, fluwastatyna, lowastatyna, pitawastatyna, simwastatyna) [38]. Ze względu na czas trwania terapii statynami wyodrębniono 3 grupy czasowe: < 6 miesięcy, 6–12 miesięcy, > 12 miesięcy. Autorzy artykułu wywnioskowali, że stosowanie statyn lipofilowych przez ponad 12 miesięcy wiązało się z wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia PD u Koreańczyków. Związek ten nie był natomiast wyraźny w przypadku statyn hydrofilowych. Badanie to miało jednak kilka ograniczeń, ponieważ autorzy pracy nie znaleźli danych na temat poziomów cholesterolu we krwi po leczeniu statynami, występował brak dostępu do szczegółowych danych klinicznych, obserwowano różną regularność odwiedzania kliniki przez pacjentów oraz brak badań długoterminowych [38].

Dane dotyczące związku pomiędzy poziomem cholesterolu a ryzykiem choroby Parkinsona były niespójne. Badanie [38] potwierdziło hipotezę, że lipofilowe statyny mogą przyczyniać się do PD, ale należy brać pod uwagę względnie słabą moc dowodową tych wyników uwzględniających tylko jedno badanie przeprowadzone w populacji koreańskiej. Wyniki metaanalizy, które omawiano uprzednio [45], dostarczają przeciwnych wniosków, jednak mają one większe znaczenie, gdyż odnoszą się do danych z 11 badań.

Osteoporoza

W badaniu klinicznym z 2016 r. oceniono wpływ statyn hydrofilnych i lipofilnych na ryzyko wystąpienia osteoporozy [54]. Postawiono hipotezę, że niższa gęstość kości związana jest ze stosowaniem wyższych dawek statyn. Prawdopodobny mechanizm niekorzystnego działania statyn w osteoporozie polega na zmniejszaniu poziomu cholesterolu, który jest prekursorem witaminy D. Jej niedobór prowadzi do nasilonej syntezy parathormonu uwalniającego wapń z kości, a co za tym idzie zwiększonego ryzyka złamań [93]. W omawianym badaniu wzięło udział 538 kobiet, 323 z nich przyjmowały statyny, pozostałe stanowiły grupę kontrolną. Wszystkie z nich miały wykonany skan DEXA (skan gęstości kości, ang. *dual-energy x-ray absorptiometry*) przed i po badaniu. Autorzy posłużyli się wynikami DEXA z lat 2002–2016. Kobiety, otrzymujące rosuwastatynę (N = 97), atorwastatynę (N = 190) lub prawastatynę (N = 36) w niskich lub wysokich dawkach, podzielono na 3 grupy wiekowe. Kobiety leczone statynami w wysokich dawkach miały niższą gęstość mineralną kości (BMD) niż kobiety stosujące niskie dawki statyn. Najmniej wpływała na ten parametr prawastatyna (najbardziej hydrofilowa z omawianych leków) podawana w najniższej dawce. Wiek pacjentek biorących udział w badaniu okazał się nieistotnym statystycznie czynnikiem, jeżeli chodzi o zależność leczenia statynami a BMD. Badanie posiadało jednak pewne ograniczenia, do których należały m.in. stosunkowo mała liczba pacjentek leczonych prawastatyną, brak danych na temat chorób współistniejących, aktywności fizycznej oraz palenia tytoniu. Co więcej, zostało ono przeprowadzone tylko wśród kobiet [54].

Statyny są lekami, które bywają stosowane prewencyjnie u osób > 75 roku życia, co, patrząc na wyniki przytoczonego badania, niesie pewne obawy związane z ich negatywnym wpływem na BMD [94]. Zastąpienie terapii statynami innymi lekami obniżającymi poziom cholesterolu bądź wybór statyn hydrofilowych mogłoby (zwłaszcza u kobiet w starszym wieku) ograniczyć postępujące zmniejszanie gęstości mineralnej kości.

Efekt *nocebo*

Efekt *nocebo* oznacza zjawisko, w którym negatywne nastawienie pacjenta do działania leku powoduje pogorszenie stanu pacjenta, które nie wynika z biologicznego wpływu leku. Stanowi on odwrotność efektu *placebo*, polegającego na pojawieniu się efektu terapeutycznego

przy zastosowaniu preparatu pozbawionego działania farmakologicznego [95]. *Placebo* jest opisywane i badane od lat, z kolei efektowi *nocebo* poświęca się znacznie mniej uwagi [95]. Efekt *nocebo* w terapii z zastosowaniem statyn stanowi szczególne wyzwanie terapeutyczne.

Efekt *nocebo* oceniano u 60 uczestników, którzy przerwali terapię statynami w pierwszych dwóch tygodniach leczenia z powodu DN. Najczęstszym powodem zaprzestania terapii były symptomy mięśniowe. Pacjenci stosowali naprzemiennie w okresach miesięcznych atorwastatynę w dawce 20 mg, placebo lub nie przyjmowali tabletek. Każdego dnia szacowali nasilenie DN w aplikacji (w skali od 0 do 100). Ocena kliniczna trwała 12 miesięcy i została ostatecznie ukończona przez 49 osób. Częstość odstawiania tabletek nie różniła się znacznie dla placebo i statyny (17,2% vs 21,6%). W skali od 0 do 100 nasilenie DN dla placebo wyniosło średnio 15,4%, a dla statyny 16,3%. Wykazano, że skutki uboczne wynikały głównie z przyjmowania tabletek, a nie z zawartej w nich statyny. Zdaniem autorów, efekt *nocebo* odpowiadał za większość obserwowanych efektów niepożądanych. Autorzy dostrzegają, że liczba DN (takich jak bóle mięśniowe, zmęczenie czy zaburzenia żołądkowo-jelitowe) wywoływanych przez statyny była niewielka, większość z nich występowała równie często w grupach otrzymujących placebo. Wyjątkiem było zwiększone ryzyko wystąpienia CT2 u pacjentów zażywających statyny. Autorzy zwracają również uwagę na ograniczenia przeprowadzonych badań, takie jak nieuwzględnienie pacjentów stosujących więcej niż jeden preparat o tym samym szlaku metabolicznym, np. fibratów, co może znacznie wpływać na zwiększenie odczuwania DN. Oprócz tego analizowano różne statyny (simwastatyna, prawastatyna, lowastatyna, rosuwastatyna, fluwastatyna oraz atorwastatyna) stosowane w różnych dawkach (10–80 mg), co dodatkowo mogło wpłynąć niekorzystnie na jednorodność wyników [96].

Co więcej, analizowano również korelację pomiędzy liczbą zgłaszanych DN, a liczbą dostępnych w internecie materiałów zawierających informacje na temat DN statyn [96]. Zdecydowana ich większość umieszczana była w języku angielskim, z tego względu kraje anglosaskie przodowały w liczbie zgłaszanych przez pacjentów DN dotyczących statyn. Ponadto wykazano, że wiedza pacjentów dotycząca możliwych efektów ubocznych jakichkolwiek leków może powodować ich częstsze występowanie [97], a znaczna część zgłaszanych działań dotyczyła symptomów, które mogą mieć podłoże nie tylko związane z przyjmowaniem leków, ale także prowadzonym stylem

życia lub stanem zdrowia [97]. Wskazano jednocześnie na istotne ograniczenia badań związane z dynamiką zmian zachodzących w wyszukiwarkach internetowych, m.in. w pozycjonowaniu poszczególnych wyników. Słusznie podkreślono, że nie wszyscy potencjalni pacjenci przyjmujący statyny mogą być użytkownikami Internetu, ze względu na wiek czy poziom życia [98].

Wnioski

Wskazane powyżej wyniki badań sugerują, że statyny mogą łagodzić objawy nadmiernej ilości androgenów u kobiet cierpiących na PCOS poprzez zmniejszenie ich ilości we krwi. Badania dotyczące choroby Alzheimera i demencji sugerują redukcję postępujących zmian neurodegeneracyjnych przy jednoczesnym stosowaniu statyn. Badania odnoszące się do choroby Parkinsona i jednoczesnego stosowania statyn wydają się być niespójne, przez co trudno wyciągnąć jednoznaczne wnioski. Analiza badań dotyczących wpływu statyn na osteoporozę wskazuje, że ta grupa leków może wywierać korzystny efekt na obniżenie ryzyka wystąpienia tej choroby u kobiet w średnim wieku. Zastosowanie statyn w terapii przeciwnowotworowej zostało szeroko zbadane, uwzględniając wiele rodzajów nowotworów. Zauważalna jest ogólna tendencja do zmniejszenia zachorowalności, zwiększenia przeżywalności oraz złagodzenia przebiegu choroby nowotworowej przy jednoczesnym stosowaniu przez pacjentów tej grupy leków. Analiza badań dotycząca etiologii występowania symptomów mięśniowych powodowanych przez statyny sugeruje na współistnienie w tym samym czasie wielu mechanizmów molekularnych oraz czynników osobniczych odpowiedzialnych za ten efekt. Przegląd badań dotyczących etiologii rozwoju nowej CT2 przy terapii statynami wskazuje na wieloczynnikowy mechanizm powodujący zaburzenie gospodarki węglowodanowej. Dodatkowo, klinicznie potwierdzone zostało zwiększone ryzyko wystąpienia NODM podczas terapii statynami. Analiza dostępnych informacji na temat efektu *nocebo* wskazuje, że zwiększona wiedza pacjentów na temat DN może powodować częstsze ich pojawianie się oraz zwiększone nasilenie. Nie można tym samym pominąć w rozważaniach możliwości negatywnego wpływu wspomnianego efektu *nocebo* na efektywność stosowanej farmakoterapii z udziałem omawianej grupy leków.

Konkludując, niniejsze opracowanie wpisuje się w tendencję systematyzującą obecny stan wiedzy i potencjalne przyszłe kierunki badań nad statynami. Potwierdzone zostały tezy, że w świetle

dostępnych danych literaturowych statyny wykazują potencjalne zastosowanie w terapii chorób innych niż tylko tych związanych z zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego, a ich profil bezpieczeństwa jest szeroko opisany i dobrze poznany.

Piśmiennictwo

- Maciej Banach, Paweł Burchardt, Krzysztof Chlebus, et al. Wytyczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce 2021. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce* 2021; 7: 113–222.
- Poli A, Catapano AL, Corsini A, et al. LDL-cholesterol control in the primary prevention of cardiovascular diseases: An expert opinion for clinicians and health professionals. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2023; 33: 245–257. doi:10.1016/j.numecd.2022.10.001.
- Díaz-Aragón A, Ruiz-Gastélum E, Álvarez-López H. Knowing the basic mechanisms of lipid metabolism. *Cardiovasc Metab Sci*. 2021; 32: 147–152. doi:10.35366/100786.
- Ference BA, Graham I, Tokgozoglu L, et al. Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 1141–1156. doi:10.1016/j.jacc.2018.06.046.
- Lorenz RT, Parks LW. Effects of lovastatin (mevinolin) on sterol levels and on activity of azoles in *Saccharomyces cerevisiae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 1660–1665. doi:10.1128/AAC.34.9.1660.
- Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, et al. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016; 134: 468–495. doi:10.1161/CIR.0000000000000456.
- Ricci G, Ciccone MM, Giordano P, et al. Statins: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Cost-Effectiveness Analysis. *Curr Vasc Pharmacol* 2019; 17: 213–221. doi:10.2174/1570161116666180706144824.
- Solnica B, Sygietowicz G, Sitkiewicz D, et al. 2020 Guidelines of the Polish Society of Laboratory Diagnostics (PSLD) and the Polish Lipid Association (PoLA) on laboratory diagnostics of lipid metabolism disorders. *Arch Med Sci* 2020; 16: 237–252. doi:10.5114/aoms.2020.93253.
- Istvan ES, Palnitkar M, Buchanan SK, et al. Crystal structure of the catalytic portion of human HMG-CoA reductase: insights into regulation of activity and catalysis. *EMBO J* 2000; 19: 819–830. doi:10.1093/emboj/19.5.819.
- Albert MA, Danielson E, Rifai N, et al. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA*. 2001; 286(1): 64–70. doi:10.1001/jama.286.1.64.
- Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*. 2005; 352(1): 20–28. doi:10.1056/NEJMoa042378.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005; 352(1): 29–38. doi:10.1056/NEJMoa042000.
- Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, et al. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1855–1862. doi:10.1016/j.jacc.2005.05.085.
- Zhang F, Dong L, Ge J. Effect of statins pretreatment on periprocedural myocardial infarction in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Ann Med* 2010; 42: 171–177. doi:10.3109/07853890903463976.
- Saenz-Medina J, Muñoz M, Rodríguez C, et al. Endothelial Dysfunction: An Intermediate Clinical Feature between Urolithiasis and Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 912. doi:10.3390/ijms23020912.
- Rashid R, Mir SA, Kareem O, et al. Polycystic ovarian syndrome-current pharmacotherapy and clinical implications. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2022; 61: 40–50. doi:10.1016/j.tjog.2021.11.009.
- Fisher JE, Rogers MJ, Halasy JM, et al. Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 133–138. doi:10.1073/pnas.96.1.133.
- Rutishauser J. The role of statins in clinical medicine--LDL--cholesterol lowering and beyond. *Swiss Med Wkly* 2006; 136: 41–49. doi:10.4414/smww.2006.11170.
- Rockwood K, Kirkland S, Hogan DB, et al. Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Arch Neurol* 2002; 59: 223–227. doi:10.1001/archneur.59.2.223.
- Ray KK, Cannon CP. The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1425–1433. doi:10.1016/j.jacc.2005.05.086.
- KRKA. Charakterystyka Produktu Leczniczego Atoris. 2003. Dostępny w Internecie: <http://chpl.com.pl/#detail=91382!72120193>. Dostęp: 13.09.2023.
- Novartis Pharma GmbH. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lescol. 2013. Dostępny w Internecie: <http://chpl.com.pl/#detail=17719071>. Dostęp: 13.09.2023.
- Ranbaxy Sp. z o. o. Charakterystyka Produktu Leczniczego Pravator. 2016. Dostępny w Internecie: <http://chpl.com.pl/#detail=7352917!79769687>. Dostęp: 13.09.2023.
- Zentiva k.s. Charakterystyka Produktu Leczniczego Rosucard. 2015. Dostępny w Internecie: <http://chpl.com.pl/#detail=9923340!71208251>. Dostęp: 13.09.2023.
- Actavis Group PTC. Charakterystyka Produktu Leczniczego Simcovas. 2015. Dostępny w Internecie: <http://chpl.com.pl/#detail=5712996!81773758>. Dostęp: 13.09.2023.
- Drosdzol-Cop A, Sidlo-Stawowy A, Sajdak D, et al. Diagnosing polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Ginekol Pol* 2014; 85: 145–148. doi: 10.17772/gp/1705.
- Ye W, Xie T, Song Y, et al. The role of androgen and its related signals in PCOS. *J Cell Mol Med* 2021; 25: 1825–1837. doi:10.1111/jcmm.16205.
- Chen J, Huang C, Zhang T, et al. The effects of statins on hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol* 2021; 19: 189. doi:10.1186/s12958-021-00863-5.
- Yang S, Gu Y-Y, Jing F, et al. The Effect of Statins on Levels of Dehydroepiandrosterone (DHEA) in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Sci Monit* 2019; 25: 590–597. doi:10.12659/MSM.914128.
- Congdon EE, Sigurdsson EM. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2018; 14: 399–415. doi:10.1142/9789813222960_0013.
- Olmastroni E, Molari G, De Beni N, et al. Statin use and risk of dementia or Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Prev Cardiol* 2022; 29: 804–814. doi:10.1093/eurjpc/zwab208.
- Poly TN, Islam MM, Walther BA, et al. Association between Use of Statin and Risk of Dementia: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Neuroepidemiology* 2020; 54: 214–226. doi:10.1159/000503105.
- Swiger KJ, Manalac RJ, Blumenthal RS, et al. Statins and cognition: a systematic review and meta-analysis of short- and long-term cognitive effects. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 1213–1221. doi:10.1016/j.mayocp.2013.07.013.
- Sierra S, Ramos MC, Molina P, et al. Statins as neuroprotectants: a comparative in vitro study of lipophilicity, blood-brain-barrier penetration, lowering of brain cholesterol, and decrease of neuron cell death. *J Alzheimers Dis* 2011; 23: 307–318. doi:10.3233/JAD-2010-101179.
- Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, et al. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995; 332: 488–493. doi:10.1097/00043764-199605000-00006.
- Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet* 2015; 386: 896–912. doi:10.1016/S0140-6736(14)61393-3.
- Bai S, Song Y, Huang X, et al. Statin Use and the Risk of Parkinson's Disease: An Updated Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11: 1–12. doi:10.1371/journal.pone.0152564.
- Kim JH, Chang IB, Kim YH, et al. Association between statin use and Parkinson's disease in Korean patients with hyperlipidemia. *Parkinsonism Relat Disord* 2022; 97: 15–24. doi: 10.1016/j.parkreldis.2022.02.011.
- Lee Y-C, Lin C-H, Wu R-M, et al. Discontinuation of statin therapy associates with Parkinson disease: a population-based study. *Neurology* 2013; 81: 410–416. doi:10.1212/WNL.0b013e31829d873c.
- Lin C-H, Chang C-H, Tai C-H, et al. A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial of Lovastatin in Early-Stage Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2021; 36: 1229–1237. doi:10.1002/mds.28474.

41. Bykov K, Yoshida K, Weisskopf MG, et al. Confounding of the association between statins and Parkinson disease: systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017; 26: 294–300. doi:10.1002/pds.
42. Shin M-J, Chung N, Lee JH, et al. Effects of simvastatin on plasma antioxidant status and vitamins in hypercholesterolemic patients. *Int J Cardiol* 2007; 118: 173–177. doi:10.1016/j.ijcard.2006.03.089.
43. Nguyen TTH, Fournier A, Courtois É, et al. Statin Use and Incidence of Parkinson's Disease in Women from the French E3N Cohort Study. *Mov Disord* 2023; 38: 854–865. doi:10.1002/mds.29349.
44. Wang T, Cao X-B, Chen X-W, et al. Influence of simvastatin on dopaminergic neurons of lipopolysaccharide-induced rat model of Parkinson's disease. *Asian Pac J Trop Med* 2015; 8: 64–67. doi:10.1016/S1995-7645(14)60189-9.
45. Yan J, Xu Y, Zhu C, et al. Simvastatin prevents dopaminergic neurodegeneration in experimental parkinsonian models: the association with anti-inflammatory responses. *PLoS One* 2011; 6: e20945. doi:10.1371/journal.pone.0020945.
46. Xu X, Gao W, Dou S, et al. Simvastatin inhibited the apoptosis of PC12 cells induced by 1-methyl-4-phenylpyridinium ion via inhibiting reactive oxygen species production. *Cell Mol Neurobiol* 2013; 33: 69–73. doi:10.1007/s10571-012-9872-9.
47. Xu Y-Q, Long L, Yan J-Q, et al. Simvastatin induces neuroprotection in 6-OHDA-lesioned PC12 via the PI3K/AKT/caspase 3 pathway and anti-inflammatory responses. *CNS Neurosci Ther* 2013; 19: 170–177. doi:10.1111/cns.12053.
48. Yan J, Qiao L, Tian J, et al. Effect of statins on Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e14852. doi:10.1097/MD.00000000000014852.
49. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004; 35: 375–382. doi:10.1016/j.bone.2004.03.024.
50. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 24: 23–57. doi:10.1007/s00198-012-2074-y.
51. Kim SY, Yoo DM, Min C, et al. Association between Osteoporosis and Previous Statin Use: A Nested Case-Control Study. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 11902. doi:10.3390/ijerph182211902.
52. McKenney JM. Pharmacologic characteristics of statins. *Clin Cardiol* 2003; 26: 32–38. doi:10.1002/clc.4960261507.
53. Oryan A, Kamali A, Moshiri A. Potential mechanisms and applications of statins on osteogenesis: Current modalities, conflicts and future directions. *J Control Release* 2015; 215: 12–24. doi:10.1016/j.jconrel.2015.07.022.
54. Antonenko A, Leahy A, Babenko M, et al. Low dose hydrophilic statins are the preferred agents for females at risk of osteoporosis. *Bone Rep* 2022; 16: 101152. doi:10.1016/j.bonr.2021.101152.
55. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209–249. doi:10.3322/caac.21660.
56. Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostępny w Internecie: <https://onkologia.org.pl/pl>. Dostęp: 13.09.2023.
57. Jiang W, Hu J-W, He X-R, et al. Statins: a repurposed drug to fight cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2021; 40: 241. doi:10.1186/s13046-021-02041-2.
58. Li L, Cui N, Hao T, et al. Statins use and the prognosis of colorectal cancer: a meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2021; 45: 101588. doi:10.1016/j.clinre.2020.101588.
59. Juneja M, Kobelt D, Walther W, et al. Statin and rottlerin small-molecule inhibitors restrict colon cancer progression and metastasis via MACC1. *PLoS Biol* 2017; 15: 1–28. doi:10.1371/journal.pbio.2000784.
60. Vallianou NG, Kostantinou A, Kougias M, et al. Statins and cancer. *Anticancer Agents Med Chem* 2014; 14: 706–712. doi: 10.2174/1871520613666131129105035.
61. Mei Z, Liang M, Li L, et al. Effects of statins on cancer mortality and progression: A systematic review and meta-analysis of 95 cohorts including 1,111,407 individuals. *Int J Cancer* 2017; 140: 1068–1081. doi:10.1002/ijc.30526.
62. Xu W-H, Zhou Y-H. The relationship between post-diagnostic statin usage and breast cancer prognosis varies by hormone receptor phenotype: a systemic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2021; 304: 1315–1321. doi:10.1007/s00404-021-06065-z.
63. Chen Y, Li X, Zhang R, et al. Effects of statin exposure and lung cancer survival: A meta-analysis of observational studies. *Pharmacol Res* 2019; 141: 357–365. doi:10.1016/j.phrs.2019.01.016.
64. Rendon LF, Tewarie IA, Cote DJ, et al. Statins and Gliomas: A Systematic Review of the Preclinical Studies and Meta-Analysis of the Clinical Literature. *Drugs* 2022; 82: 293–310. doi:10.1007/s40265-021-01668-x.
65. Yang J, Li C, Shen Y, et al. Impact of statin use on cancer-specific mortality and recurrence: A meta-analysis of 60 observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e19596. doi:10.1097/MD.00000000000019596.
66. Nayan M, Punjani N, Juurlink DN, et al. Statin use and kidney cancer survival outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2017; 52: 105–116. doi:10.1016/j.ctrv.2016.11.009.
67. Deng H-Y, Lan X, Zheng X, et al. The association between statin use and survival of esophageal cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e16480. doi:10.1097/MD.00000000000016480.
68. Li X, Zhou J. Impact of postdiagnostic statin use on ovarian cancer mortality: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84: 1109–1120. doi:10.1111/bcp.13559.
69. Zhao G, Ji Y, Ye Q, et al. Effect of statins use on risk and prognosis of breast cancer: a meta-analysis. *Anticancer Drugs* 2022; 33: 507–518. doi: 10.1097/CAD.0000000000001151.
70. Harper CR, Jacobson TA. The broad spectrum of statin myopathy: from myalgia to rhabdomyolysis. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18: 401–408. doi:10.1097/MOL.0b013e32825a6773.
71. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015; 36: 1012–1022. doi:10.1093/eurheartj/ehv043.
72. du Souich P, Roederer G, Dufour R. Myotoxicity of statins: Mechanism of action. *Pharmacol Ther* 2017; 175: 1–16. doi:10.1016/j.pharmthera.2017.02.029.
73. Alfirevic A, Neely D, Armitage J, et al. Phenotype standardization for statin-induced myotoxicity. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 96: 470–476. doi:10.1038/clpt.2014.121.
74. Muntean DM, Thompson PD, Catapano AL, et al. Statin-associated myopathy and the quest for biomarkers: can we effectively predict statin-associated muscle symptoms? *Drug Discov Today* 2017; 22: 85–96. doi:10.1016/j.drudis.2016.09.001.
75. Boutbir J, Sanvee GM, Panajatovic MV, et al. Mechanisms of statin-associated skeletal muscle-associated symptoms. *Pharmacol Res* 2020; 154: 104201. doi:10.1016/j.phrs.2019.03.010.
76. Kourek C, Touloupaki M, Rempakos A, et al. Cardioprotective Strategies from Cardiotoxicity in Cancer Patients: A Comprehensive Review. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022; 9: 259. doi:10.3390/jcdd9080259.
77. Obasi M, Abovich A, Vo JB, et al. Statins to mitigate cardiotoxicity in cancer patients treated with anthracyclines and/or trastuzumab: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2021; 32: 1395–1405. doi:10.1007/s10552-021-01487-1.
78. Chaulin AM. Review of Recent Laboratory and Experimental Data on Cardiotoxicity of Statins. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022; 9: 403. doi:10.3390/jcdd9110403.
79. Chaulin A. Cardiotoxicity as a Possible Side Effect of Statins. *Rev Cardiovasc. Med.* 2023; 24(1): 22. doi:10.31083/j.rcm2401022.
80. Riaz H, Khan AR, Khan MS, et al. Meta-analysis of Placebo-Controlled Randomized Controlled Trials on the Prevalence of Statin Intolerance. *Am J Cardiol* 2017; 120: 774–781. doi:10.1016/j.amjcard.2017.05.046.
81. Zhou Z, Albarqouni L, Curtis AJ, et al. The Safety and Tolerability of Statin Therapy in Primary Prevention in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Drugs Aging* 2020; 37: 175–185. doi:10.1007/s40266-019-00736-y.
82. Iwerek RB, Hewitt J. Myopathy in older people receiving statin therapy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80: 363–371. doi:10.1111/bcp.12687.
83. Niemi M. Transporter pharmacogenetics and statin toxicity. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87: 130–133. doi:10.1038/clpt.2009.197.
84. Wei H, Xin X, Zhang J, et al. Effects of coenzyme Q10 supplementation on statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ir J Med Sci* 2022; 191: 719–725. doi:10.1007/s11845-021-02651-x.
85. Hou Q, Pang C, Chen Y. Association Between Vitamin D and Statin-Related Myopathy: A Meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2022; 22: 183–193. doi:10.1007/s40256-021-00492-8.

86. Daryabor G, Atashzar MR, Kabelitz D, et al. The Effects of Type 2 Diabetes Mellitus on Organ Metabolism and the Immune System. *Front Immunol* 2020; 11: 1582. doi:10.3389/fimmu.2020.01582.
87. IDF Diabetes Atlas | Tenth Edition [Internet]. IDF Diabetes Atlas | Tenth Edition; [cytowane 7 maja 2023]. Dostępny w: <https://diabetesatlas.org/>.
88. Paseban M, Butler AE, Sahebkar A. Mechanisms of statin-induced new-onset diabetes. *J Cell Physiol* 2019; 234: 12551–12561. doi:10.1002/jcp.28123.
89. Galicia-García U, Jebari S, Larrea-Sebal A, et al. Statin Treatment-Induced Development of Type 2 Diabetes: From Clinical Evidence to Mechanistic Insights. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 1–25. doi:10.3390/ijms21134725.
90. Singh H, Sikarwar P, Khurana S, et al. Assessing the Incidence of New-onset Diabetes Mellitus with Statin Use: A Systematic Review of the Systematic Reviews and Meta-analyses. *touchREV Endocrinol* 2022; 18: 96–101. doi:10.17925/ee.2022.18.2.96.
91. Yang XH, Zhang BL, Cheng Y, et al. Statin use and the risk of CVD events, stroke, and all-cause mortality in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2022; 32: 2470–2482. doi:10.1016/j.numecd.2022.07.018.
92. Seo W-W, Seo SI, Kim Y, et al. Impact of pitavastatin on new-onset diabetes mellitus compared to atorvastatin and rosuvastatin: a distributed network analysis of 10 real-world databases. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21: 1–14. doi:10.1186/s12933-022-01524-6.
93. Jasik A, Talałaj M, Paczyńska M, et al. Witamina D i osteoporoza. *Postepy Nauk Med.* 2008; 1: 8–13. http://www.pnmedycznych.pl/wp-content/uploads/2019/05/pnm_2019_008-013.pdf.
94. Orkaby AR, Driver JA, Ho Y-L, et al. Association of Statin Use With All-Cause and Cardiovascular Mortality in US Veterans 75 Years and Older. *JAMA* 2020; 324: 68–78. doi:10.1001/jama.2020.7848.
95. Planès S, Villier C, Mallaret M. The nocebo effect of drugs. *Pharmacol Res Perspect* 2016; 4: 1–15. doi:10.1002/prp2.208.
96. Howard JP, Wood FA, Finegold JA, et al. Side Effect Patterns in a Crossover Trial of Statin, Placebo, and No Treatment. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78: 1210–1222. doi:10.1016/j.jacc.2021.07.022.
97. Khan S, Holbrook A, Shah BR. Does Googling lead to statin intolerance? *Int J Cardiol* 2018; 262: 25–27. doi:10.1016/j.ijcard.2018.02.085.
98. Faasse K, Petrie KJ. The nocebo effect: patient expectations and medication side effects. *Postgrad Med J* 2013; 89: 540–546. doi:10.1136/postgradmedj-2012-131730.