

## Metabolik sendromlu hastalarda statin tedavisinin inflamasyon üzerine etkisi

The effect of statin treatment on inflammation in patients with metabolic syndrome

Dr. Mustafa Aydın, Dr. Tolga Onuk, Dr. Sait Mesut Doğan, Dr. Nesligül Yıldırım, Dr. Erkan Demirci,  
Dr. Ezgi Kalaycıoğlu, Dr. Hediye Madak, Dr. Ziyaettin Aktop, Dr. Mehmet Ali Çetiner,  
Dr. Muhammet Raşit Sayın, Dr. Sibel Karaaslan

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak

**Amaç:** Metabolik sendromun (MS) patogenezinde inflamasyon önemli rol oynamaktadır. Bu çalışmada, MS'li hastalarda fluvastatin tedavisinin inflamatuvar belirteçler üzerine etkisi araştırıldı.

**Çalışma planı:** Çalışmaya MS tanılı 47 hasta (36 kadın, 11 erkek; ort. yaş 55±8) alındı. Metabolik sendrom tanısı NCEP ATP III ölçütlerinden en az üçünün varlığıyla kondu. Bütün hastalara altı hafta boyunca 80 mg fluvastatin tedavisi uygulandı. Tedavi öncesi ve sonrasında laboratuvar parametreleri ölçüldü; periferik kan lökositleri akım sitometri yöntemiyle değerlendirildi. Hasta grubunun verileri, yaş ve cinsiyet uyumlu 47 sağlıklı bireyden (33 kadın, 14 erkek; ort. yaş 52±8) oluşan kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Tedavi sonrasında total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid düzeylerinde ( $p<0.005$ ) ve C-reaktif protein düzeyinde ( $p<0.05$ ) anlamlı düşüş görüldü. Metabolik sendromlu grupta 33 hastada (%70.2) insülin direnci vardı. İnsülin direncinde tedavi sonrasında anlamlı değişiklik olmadı. Akım sitometrik incelemede, lökosit yüzey antijenlerinden CD16+56, CD8+(CD28+), granülosit CD11c ve total lenfositte tedavi öncesine göre anlamlı azalma ( $p<0.05$ ), CD4/CD8 oranında ise anlamlı artış görüldü ( $p<0.05$ ). Tedavi öncesinde MS'li hastalarda, monositlerdeki CD14, CD11b, CD11c ve CD63'ün, granülositlerdeki CD11b ve CD11c'nin ortalama floresan yoğunluğu kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p<0.05$ ). Statin tedavisi sonrasında lenfositlerin yüzeyindeki CD3'ün, monositlerin ve granülositlerin yüzeyindeki CD11b ve CD11c'nin ortalama floresan yoğunluğunda anlamlı azalma sağlandı ( $p<0.05$ ); bu değerlerin hepsi tedavi sonrasında kontrol grubu ile benzerlik içindeydi ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Bulgularımız metabolik sendrom patogenezinde inflamasyonun önemli rol oynayabileceğini ve statin tedavisi ile bu etkinin kontrol altına alınabileceğini göstermektedir.

**Anahtar sözcükler:** Antikolesteremik ajan/terapötik kullanım; antijen; biyolojik belirteç; trombosit; hücre bağlanma molekülü; akım sitometri; lökosit; metabolik sendrom X; monosit.

**Objectives:** Inflammation plays an important role in the pathogenesis of metabolic syndrome (MS). We investigated the effect of fluvastatin treatment on inflammatory markers in patients with MS.

**Study design:** The study included 47 patients (36 females; 11 males; mean age 55±8 years) with MS. The diagnosis of MS was based on the presence of at least three criteria of the NCEP ATP III guidelines. All the patients received 80 mg fluvastatin treatment for six weeks. Laboratory parameters were measured before and after treatment, and flow cytometric analysis of peripheral blood leukocytes was performed. The results were compared with those of 47 age- and sex-matched healthy controls (33 females, 14 males; mean age 52±8 years).

**Results:** Fluvastatin treatment resulted in significant decreases in levels of total cholesterol, LDL cholesterol, triglyceride ( $p<0.005$ ), and C-reactive protein ( $p<0.05$ ). Thirty-three patients (70.2%) had insulin resistance, which remained unchanged following treatment. Flow cytometric analysis after treatment showed significant decreases in total lymphocytes, and in surface antigens of CD16+56 and CD8+(CD28+) on leukocytes, CD11c on granulocytes, and a significant increase in the CD4/CD8 ratio ( $p<0.05$ ). Compared to the control group, the mean baseline values of fluorescence density (FD) of CD14, CD11b, CD11c, and CD63 on monocytes, and CD11b and CD11c on granulocytes were significantly higher in patients with MS ( $p<0.05$ ). Following fluvastatin treatment, there were significant decreases in the mean FD of CD3 on lymphocytes, and of CD11b and CD11c on both monocytes and granulocytes ( $p<0.05$ ); of these, all FD values were similar to those in the control group ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** Our data demonstrate that inflammation may have a significant role in the pathogenesis of MS and that this effect can be controlled with statin treatment.

**Key words:** Anticholesteremic agents/therapeutic use; antigens; biological markers; blood platelets; cell adhesion molecules; flow cytometry; leukocytes; metabolic syndrome X; monocytes.

Geliş tarihi: 25.07.2008 Kabul tarihi: 20.11.2008

Yazışma adresi: Dr. Mustafa Aydın, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 67600 Zonguldak. Tel: 0372 - 261 21 61 e-posta: drmustafaaydin@hotmail.com

Metabolik sendrom (MS), insülin direnciyle başlayan, abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diyabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği, yüksek mortalite ve morbiditeye sahip bir endokrinopatidir.<sup>[1]</sup> Metabolik sendrom aynı zamanda protrombotik ve proinflamatuvar bir süreç olarak ifade edilmiştir.<sup>[2,3]</sup> İnflamasyon ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişki bugüne kadar pek çok çalışmada gösterilmiştir.<sup>[4-6]</sup> Metabolik sendrom ile inflamasyon ilişkisi ise yeterince irdelenmemiştir. Ayrıca, statin tedavisi ile inflamasyon belirteçlerindeki değişim de bilinmemektedir. Bu çalışmada, MS'li bireylerde statin tedavisinin periferik kandaki lökosit yüzey antijenleri, C-reaktif protein, insülin ve homosistein üzerine etkileri araştırıldı.

### HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmaya hastanemiz iç hastalıkları ve kardiyoji polikliniklerine başvuran ve MS tanısı konan 47 hasta (36 kadın, 11 erkek; ort. yaş 55±8) alındı. Metabolik sendrom tanısı, NCEP ATP III ölçütleri olan abdominal obezite (bel çevresi; erkek için >102 cm, kadın için >88 cm), serum trigliserid  $\geq$ 150 mg/dl, HDL-kolesterol (erkek için <40 mg/dl, kadın için <50 mg/dl), kan basıncı  $\geq$ 130/85 mmHg, açlık plazma glukozu  $\geq$ 110 mg/dl ölçütlerinden en az üçünün varlığıyla kondu.<sup>[1]</sup> Metabolik sendromlu hastaların başlangıç verilerini karşılaştırmak için, yaş ve cinsiyet uyumlu 47 sağlıklı bireyden (33 kadın, 14 erkek; ort. yaş 52±8) kontrol grubu oluşturuldu.

İmmün sistem hastalığı olan, hepatik ve renal fonksiyonlarında bozukluk saptanan, malignite olduğu bilinen, gebeliği olan, akut bir hastalığı olan, LDL-kolesterol <100 mg/dl olan, trigliserid >400 mg/dl olan ve son üç ay içerisinde statin kullanan hastalar çalışma dışı tutuldu.

Çalışma için yerel etik kurulu onayı alındı. Her hasta ve kontrol grubu bireyine çalışmanın amacı ve kapsamı hakkında ayrıntılı bilgi verildi ve katılım için onayları alındı.

Başlangıçta çalışmaya alınan kişilerden ayrıntılı öykü alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık ve izlem süreleri, sigara ve alkol alışkanlıkları, kullandıkları ilaçlar, özgeçmişleri, soygeçmişte kardiyovasküler hastalıklar ile ilgili verileri kaydedildi. Tüm hastalara 12 derivasyonlu elektrokardiyografi ve ekokardiyografi çekildi.

Antropometrik ölçümlerden boy, ağırlık, bel çevresi ve kalça çevresi oda giysileri ile, açken ve ayakta

standart ölçüm aletleri kullanılarak aynı kişi tarafından ölçüldü. Beden kütle indeksi hastanın kilosunun, boyunun karesine bölünerek ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) hesaplandı. Bel çevresi, arkus kostarium ile spina iliyaka anterior superior arasındaki en dar çap, kalça çevresi ise arkada gluteus maksimusların ve önde simfizis pubisin üzerinden geçen en geniş çap olarak kabul edildi. Bel kalça oranı için, santimetre cinsinden ölçülen bel çevresi kalça çevresine bölündü.

Metabolik sendrom grubuna altı hafta boyunca lipid düzeylerinden bağımsız olarak, akşamları bir adet olmak üzere fluvastatin 80 mg tablet verildi. Altı hafta sonra ikinci vizite gelen hastalardan öykü alındı ve fizik muayene yapıldı. Antropometrik ölçümler tekrarlandı.

Tedavi öncesi ve sonrasında hastalardan 12 saat açlık sonrası antekübital venden örnek alındı ve açlık kan şekeri, üre, AST, ALT, kreatin kinaz, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, eritrosit sedimantasyon hızı, C-reaktif protein, insülin, homosistein ve hemogram ölçümleri yapıldı. Periferik kanda akım sitometri yöntemiyle lökosit yüzey antijenleri belirlendi.

Biyokimya parametreleri için, kuru düz tüpe alınan kan örnekleri, pıhtılaşma süresi beklendikten sonra 3000 devir/dk hızla santrifüj edilerek serumları ayrıldı.

İnsülin direnci HOMA formülü ile hesaplandı [HOMA: Açlık insülini ( $\mu\text{u}/\text{ml}$ ) x açlık plazma glukozu ( $\text{mg}/\text{dl}$ )/405].<sup>[7,8]</sup> HOMA değerinin 2.7'den düşük olması normal, 2.7'den büyük olması insülin direnci olarak kabul edildi.

**Kan örneklerinin analizi.** Hastalardan antekübital ven yoluyla steril enjektörler ile K3 EDTA'lı standart kan sayım tüplerine 2 ml venöz kan örneği alınarak, Coulter Epic XL akım sitometri cihazı ile lenfosit altgruplarının ve Coulter STKS cihazı ile de total lökosit sayılarının tayini yapıldı. Altı haftalık statin tedavisi sonrası aynı işlem tekrarlandı ve sonuçlar karşılaştırıldı.

**Flow sitometrik inceleme.** K3 EDTA'lı standart kan sayım tüplerine alınan kan örnekleri, akım sito-

**Tablo 1. Tedavi öncesi ve sonrasında antropometrik ölçümlerin (Ort.±SS) karşılaştırılması**

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Ağırlık (kg)	88.7±14.7	88.4±14.5	0.5
Beden kütle indeksi ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	35.2±5.9	35±6.1	0.1
Bel çevresi (cm)	107.7±9.5	105±10.0	<0.001
Kalça çevresi (cm)	118.6±12.8	117.4±13.0	0.2

**Tablo 2. Tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması**

	Tedavi öncesi (Ort.±SS)	Tedavi sonrası (Ort.±SS)	p
Açlık kan şekeri (mg/dl)	131.8±68.2	124.7±45.8	0.8
Total kolesterol (mg/dl)	216.0±28.3	165.7±34.0	<b>&lt;0.001</b>
HDL-kolesterol (mg/dl)	43.5±9.2	42.3±10.7	0.2
LDL-kolesterol (mg/dl)	133.3±24.0	87.9±27.7	<b>&lt;0.001</b>
Trigliserid (mg/dl)	199.0±75.1	170.4±54.2	<b>0.003</b>
Aspartat transaminaz (u/l)	26.5±11.8	30.0±12.2	0.09
Alanin aminotransferaz (u/l)	26.5±11.8	32.0±26.7	0.8
Kreatin kinaz (u/l)	99.5±83.5	105.0±77.5	0.4
C-reaktif protein (mg/l)	8.0±7.2	5.8±4.6	<b>0.03</b>
HOMA	5.5±4.0	4.6±3.6	0.17
Homosistein (µmol/l)	9.9±3.7	10.1±3.2	0.5

metri analizi için ilk olarak lökosit hazırlık sisteminde (Coulter Immunoprep Leucocyte Preparation System; Beckman Coulter, Florida, ABD) cihazından geçirildi. Daha sonra, 100 µl hücre preparasyonuna lenfosit altgrupları için 20 µl monoklonal antikorlar eklendi ve 15 dakika karanlıkta, oda sıcaklığında inkübasyon uygulandı. Daha sonra monoklonal antikorlar FITC (fluorescein isothiocyanate) ve PE (phycoerythrin) ile konjuge edildi. Antikorlarla etiketlenmiş hücreler Coulter Epics XL II akım sitometri cihazında analiz edildi ve hücrelerin mutlak sayıları belirlendi.

**İstatistiksel değerlendirme.** Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows (version 11.0) istatistik programı kullanıldı. Veriler sayı ve yüzdelik, ortalama±standart sapma (SS) olarak ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenlerde kontrol grubu ile tedavi öncesi ve sonrasını karşılaştırmak amacıyla iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, tedavi öncesi ve sonrasını karşılaştırmak amacıyla iki eş arasındaki farkın önemlilik testi ve normal dağılım göstermeyen değişkenlerde tedavi öncesi ve sonrasını karşılaştırmak amacıyla Wilcoxon işaret testi kullanıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası antropometrik ölçümleri Tablo 1'de sunuldu.

Metabolik sendromlu hastaların laboratuvar verileri Tablo 2'de sunuldu. Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında açlık kan şekeri, HDL-kolesterol, kreatin kinaz, AST, ALT, açısından anlamlı fark yoktu (p>0.05). Total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid düzeylerinde tedavi öncesine göre anlamlı derecede azalma sağlandı (p<0.005).

Metabolik sendromlu grupta 33 hastada (%70.2) insülin direnci vardı. İnsülin direncinde tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı fark yoktu. Homosistein değerleri de tedavi sonrasında anlamlı farklılık göstermedi. C-reaktif protein statin tedavisi sonrasında anlamlı derecede azaldı (p<0.05).

Periferik kan akım sitometrik incelemede, yüzdelere göre değerlendirilen lökosit yüzey antijenlerinden CD16+56, CD8+(CD28+), granülosit CD11c ve total lenfositte tedavi öncesine göre anlamlı azalma sağlandı (p<0.05; Tablo 3). CD4/CD8 oranında tedavi öncesine göre anlamlı artış

**Tablo 3. Lökosit yüzey antijenlerinin tedavi öncesi ile tedavi sonrası karşılaştırılması (% olarak)**

	Tedavi öncesi (ort.±SS)	Tedavi sonrası (ort.±SS)	p
<b>Lenfosit</b>			
CD3	70.7±8.0	71.5±7.9	0.3
CD19	11.6±3.9	11.1±3.8	0.18
CD16+56	20.1±7.8	18.6±8.0	<b>0.002</b>
CD3+16+56	6.0±4.2	5.3±4.0	0.189
CD3+HLA-DR	4.2±2.1	4.1±2.5	0.82
CD4/CD8	2.0±0.8	2.2±1.1	<b>0.001</b>
CD4+CD8	1.1±1.3	1.0±1.2	0.5
CD8+(CD28+)	9.7±3.5	9.0±3.7	<b>0.04</b>
CD8+(CD28-)	18.2±6.4	18.1±6.6	0.8
TCRgamadelta	3.9±2.7	3.5±2.2	0.19
CD11b	37.1±9.1	37.3±11.1	0.9
CD11c	15.0±6.5	14.3±6.8	0.4
<b>Monosit</b>			
CD11b	98.0±2.0	98.0±2.0	0.6
CD11c	97.0±3.4	97.0±3.6	0.9
CD63	56.8±24.4	48.6±29.5	0.4
CD54	87.4±8.4	87.0±5.6	0.7
<b>Granülosit</b>			
CD11b	99.7±0.2	99.7±0.3	0.3
CD11c	96.5±4.2	95.1±4.2	<b>0.029</b>
CD63	3.2±2.1	2.7±1.9	0.4
<b>Total lenfosit</b>	<b>34.6±7.8</b>	<b>32.5±7.5</b>	<b>0.034</b>

**Tablo 4. Diyabetik olan ve olmayan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası lökosit yüzey antijenlerinin karşılaştırılması (% olarak)**

	Diyabetik (n=21)		p	Diyabetik olmayan (n=26)		p
	Tedavi öncesi (Ort.±SS)	Tedavi sonrası (Ort.±SS)		Tedavi öncesi (Ort.±SS)	Tedavi sonrası (Ort.±SS)	
Lenfosit CD3	69.9±9.2	72.2±7.8	0.069	71.4±7	71±8.2	0.7
Lenfosit CD19	12.5±3.6	11.5±3.8	0.07	10.9±4	10.8±3.9	0.7
Monosit CD63	62.2±24	49.1±29.7	0.08	51.6±25.6	51.3±32	0.9
Monosit CD54	89.3±5.7	86.3±5.5	<b>0.02</b>	85.9±10	87.7±5.7	0.3
Granülosit CD63	3.6±2.7	2.5±1.9	0.09	2.96±1.8	3±2.2	0.8

görüldü ( $p<0.05$ ). Diğer parametrelerde anlamlı fark yoktu (Tablo 3).

Hastalar diyabetik olup olmadıklarına göre gruplandırıldığında, tedavi öncesi ve sonrası arasındaki değerlerde genel ortalamaya göre farklılık görüldü (Tablo 4). Ancak, bu farklılık anlamlı düzeye ulaşmadı. Diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve sonrası monosit CD54 (ICAM-1) değerlerinde anlamlı azalma vardı ( $p<0.05$ ). Diyabet süresi ortalama dokuz yıldır. Üç kişide diyabet tanısı yeni konmuştu. Diyabetik hastalarda hastalığın süresi ile bulgular arasında ilişki saptanmadı.

Metabolik sendromlu hastaların ve sağlıklı bireylerin periferik kan hücreleri, membranlarındaki floresan yoğunluğuna göre değerlendirildi (Tablo 5). Lenfositlerdeki CD3, CD28, CD11b'nin ortalama floresan yoğunluğu kontrol grubundan farklı değildi ( $p>0.05$ ). Monositlerdeki CD14, CD11b, CD11c ve CD63'ün ortalama floresan yoğunluğu kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p<0.05$ ). Monositlerdeki CD54 açısından iki grup arasında fark yoktu. Granülositlerdeki CD11b ve CD11c'nin ortalama floresan yoğunluğu kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p<0.05$ ).

Statin tedavisi sonrasında lenfositlerin yüzeyindeki CD3'ün ortalama floresan yoğunluğunda anlamlı azalma sağlandı ( $p<0.05$ ) ve tedavi sonrası ile kontrol grubu arasında fark yoktu ( $p>0.05$ ). Tedavi sonrasında monositlerin yüzeyindeki CD11b ve CD11c'nin ortalama floresan yoğunluğunda ileri derecede azalma sağlandı ( $p<0.05$ ) ve tedavi sonrası ile kontrol grubu arasında fark yoktu ( $p>0.05$ ). Tedavi sonrasında lenfositlerin yüzeyindeki CD28 ve CD11b'nin, monositlerin yüzeyindeki CD63, CD54 ve CD14'ün ortalama floresan yoğunluğunda anlamlı azalma olmadı ( $p>0.05$ ). Granülositlerin yüzeyindeki CD11b ve CD11c'nin ortalama floresan yoğunluğunda ise tedavi sonrasında belirgin azalma görüldü ( $p<0.05$ ) ve tedavi sonrası değerler ile kontrol grubu değerleri arasında fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

#### TARTIŞMA

Metabolik sendromun bilindiği üzere en önemli bileşenlerinden birisi hiperlipidemidir. Günümüzde hiperlipidemi statinler ile başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir.<sup>[9,10]</sup> Birincil ve ikincil koruma çalışmalarında statinlerin kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir.<sup>[9-14]</sup> Ancak, kar-

**Tablo 5. Lökosit yüzey antijenlerinin ortalama floresan yoğunluğunun sağlıklı bireylerde ve metabolik sendromlu hastalarda tedavi öncesi ve sonrası dağılımı**

	Kontrol (1) (n=47)	Tedavi öncesi (2) (n=47)	Tedavi sonrası (3) (n=47)	p (1-2)	p (2-3)	p (1-3)
Lenfosit						
CD3	10.0±2.3	10.1±2.4	9.3±2.0	0.8	<b>0.03</b>	0.14
CD28	3.3±0.7	3.5±0.7	3.4±0.7	0.2	0.4	0.5
CD11b	6.8±3.5	7.0±2.1	6.8±2.2	0.7	0.5	0.9
Monosit						
CD14	8.5±4.9	12.9±7.3	12.2±6.7	<b>0.001</b>	0.6	<b>0.003</b>
CD11b	39.4±10.9	48.3±16.9	42.9±11.0	<b>0.003</b>	<b>0.02</b>	0.1
CD11c	11.8±4.2	14.0±5.4	12.4±3.2	<b>0.03</b>	<b>0.04</b>	0.4
CD63	1.4±0.1	2.3±0.7	2.1±0.6	<b>0.000</b>	0.08	<b>0.000</b>
CD54	2.7±0.6	2.7±0.7	2.6±0.4	0.5	0.5	0.8
Granülosit						
CD11b	31.4±12.8	43.5±15.5	33.4±13.3	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	0.4
CD11c	3.4±0.9	4.3±1.2	3.6±1.0	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	0.2

diyovasküler olaylar üzerindeki bu olumlu etkilerini sadece kolesterolü düşürerek değil, aynı zamanda pleiotropik etkileri ile de gerçekleştirdikleri düşünülmektedir. Bu pleiotropik etkilerin başında ateromatöz plağın stabilizasyonu gelmektedir.<sup>[15-21]</sup> İntimada yoğunlaşan köpük hücreler üzerine etkiyle, lipid çekirdekdeki LDL-kolesterol miktarı azalır, plakta çatlaklık oluşması ve kopması engellenir. Statinler, plaktaki bu antioksidan etkiler yoluyla okside LDL-kolesterol miktarını azaltırlar ve aynı zamanda plaktaki düz kas hücrelerinin proliferasyonu üzerine etki ederler.<sup>[16]</sup> Son zamanlarda, adı geçen pleiotropik etkilerden kabul edilen ve tüm sistem üzerinde etkileri olan inflamatuvar süreç üzerine giderek artan sayıda araştırma yapılmaktadır. Çalışmamız da, statin ailesinden fluvastatin ile inflamasyon ilişkisini araştırmak amacıyla düzenlendi.

Çalışmamızda, altı hafta boyunca 80 mg fluvastatin tedavisi ile CRP'de anlamlı azalma saptandı ( $p<0.05$ ). Bu beklenen bir sonuç olarak değerlendirilebilir. Birçok geniş ölçekli çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuş ve statinlerin antiinflamatuvar özelliklerinin önemli oranda CRP'yi düşürücü etkilerinden dolayı olduğu ileri sürülmüştür.<sup>[22]</sup>

Bugünkü veriler ışığında, MS ile inflamasyon arasında bir ilişki olduğu ileri sürülebilir. Ridker ve ark.nın<sup>[23]</sup> yaptığı bir çalışmada, MS ile inflamatuvar aktivite arasında sıkı bir ilişki olduğu ortaya konmuştur. Pek çok çalışmada statinlerin düşük düzeyli inflamasyonu azalttığı ve aynı zamanda CRP düzeyini de azaltarak kardiyovasküler olay olasılığını düşürdüğü ileri sürülmüştür.<sup>[13,24-30]</sup> Statin alan hastalarda LDL-kolesterolün düşürülmesinin vasküler lezyonların ilerlemesini yavaşlattığı, aynı zamanda hs-CRP'nin de azalmasıyla aterosklerotik plaklarda gerileme sağlandığı gösterilmiştir.<sup>[27,28]</sup> Çalışmamızda da, güncel bilgilere paralel sonuçlar elde ettik. LDL-kolesterol düzeyinde önemli azalmalar yanında birçok inflamatuvar belirteçte anlamlı azalmalar saptadık. Metabolik sendromun koroner arter hastalığı riskini artırdığı göz önüne alındığında bu azalmanın yararlı etkileri göz ardı edilemez.

Diyabetik hastalar ele alındığında, çalışmamızda MS tanılı hastaların önemli bir kısmında diyabet vardı. Tüm hasta grubunda ortalama insülin düzeyi  $16.9\pm 9$  mU/ml idi. Altı haftalık statin tedavisi sonrasında insülin düzeyinde anlamlı azalma sağlanmadı ( $p>0.05$ ). Piostat çalışmasında Forst ve ark.<sup>[31]</sup> da üç aylık simvastatin tedavisi ile açlık insülin düzeyinde anlamlı azalma sağlayamamışlar, hatta artış saptamışlardır. Ancak, tokluk insülin düzey-

lerinde kombine pioglitazon ve simvastatin tedavisi ile anlamlı azalma sağlamışlardır ( $p<0.05$ ). Çalışmamızda tokluk insülin düzeyi incelenmedi. Metabolik sendromlu hastalarda statin tedavisi ile inflamasyonun azalacağını öngörmüştük ki, CRP düzeyinde anlamlı azalma sağlanması da bu düşüncemizi desteklemektedir. İnflamasyonun azalması ile insülin direncinde azalma olacağı ve bu sayede açlık insülin düzeyinin azalabileceğini öngörmüştük; ancak, bu düşüncemizi doğrulayamadık. Bu sonuç insülin direncinin sadece inflamasyona bağımlı olmadığı tezini güçlendirmektedir. İnsülin direncinin en önemli nedenlerinin başında, bel çevresinin normalin üzerinde olması gelmektedir. Hastalarımızın da büyük çoğunluğunda bel çevresi oldukça ileri derecede idi. Statin tedavisi sonrasında bel çevresinde anlamlı azalma sağlandı; ancak, normal sınırlara ulaşamadı. İnsülin direncinde değişme olmayışı bu azalmadaki yetersizlikten de kaynaklanabilir. Öte yandan, sadece iki hastada bozulmuş açlık glikozu vardı ve bu iki hastanın sonuçları da tüm gruptan farklı değildi. Metabolik sendrom tanılı ancak diyabet tanısı konmamış hastalarda daha uzun süreli statin tedavisi ve iyi bir diyet programı ile daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmanın düzenlenmesinde amaçlanan hedeflerden biri de, ateroskleroz patogenezinde rol oynadığı bilinen inflamasyonun belirli aşamalarında rol alan hücrelerin MS'deki yeri ve statin tedavisine verdikleri yanıtı araştırmaktır. Bu amaçla, periferik kandaki inflamatuvar hücreler araştırıldı. Metabolik sendromlu grupta, monositlerin yüzeyinde bulunan CD14, CD11b, CD11c, granülositlerin yüzeyinde bulunan CD11b ve CD11c'nin ortalama floresan yoğunluğu kontrol grubundan anlamlı derecede fazla idi ( $p<0.05$ ). Bu sonuç MS'li bireylerde artmış monosit aktivasyonu olduğunu ortaya koymaktadır. Bilindiği gibi, integrin olarak adlandırılan CD11b ve CD11c, C3b molekülleri, yabancı olarak tanımlanan partiküllerin fagositozu, nötrofil ve monositlerin endotele ve hücre dışı matriks proteinlerine tutunmasında görev almaktadır.<sup>[32]</sup> Adı geçen yüzey molekülleri, bu kişilerde tetiklenmiş bir inflamasyon süreci olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle monosit ve granülosit serilerindeki artış, ateroskleroz patogenezi ile daha uyumlu gözükmektedir. İntegrinlerin başlıca görevi lökositlerin ekstraselüler matriks ve endotele bağlanmalarını sağlamaktır.<sup>[33]</sup> Özellikle CD14 monosit, makrofaj ve granülositlerde bulunur, lipopolisakkarit protein kompleksine bağlanır ve lipopolisakkarit ile indüklenen makrofaj aktivasyonu için gereklidir.

İntegrinlerin MS'li hastalarda yüksek saptanmaları, inflamasyon patogenezindeki bu denli önemli fonksiyonlarının bulunması nedeniyle pek de şaşırtıcı olmamaktadır.

Arteaga ve ark.<sup>[34]</sup> MS'li 33 hastada yaptıkları araştırmada, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında lenfositlere bağlı CD54'ün ortalama floresan yoğunluğunda anlamlı artış saptamışlardır. Monosit ve granüositlerde ise CD54 açısından fark bulunmamıştır. Tüm lökositlerdeki CD11b'nin ortalama floresan yoğunluğunda ise kontrol grubuna göre artış saptamışlardır. Sadece lenfositlere ait CD54 artışının şaşırtıcı bir sonuç olduğu düşünülmüş, bunun nedeninin CD54'ün nötrofillere sıkı, lenfositlere zayıf bağlanması olduğu ileri sürülmüştür.<sup>[35]</sup> Çalışmamızda monositlerdeki CD54 düzeyinde anlamlı bir değişiklik saptayamadık. Bu durum hasta sayısından ve hasta grubunun özelliklerinden kaynaklanmış olabilir.

CD11b açısından bakıldığında, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sadece monosit ve granüositlerdeki floresan yoğunluğunda artış saptandı, lenfositlerde ise anlamlı fark görülmedi. Arteaga ve ark.<sup>[34]</sup> ise, böyle bir ayrıma gitmeksizin lökositleri global değerlendirerek anlamlı artış saptamışlardır. Çalışmamızdan farklı olarak, Blanco-Colio ve ark.<sup>[36]</sup> da, yüzde olarak CD54 seviyesini, yüksek kardiyovasküler riski olan hastalarda sağlıklı bireylere oranla daha yüksek bulmuşlardır. Bu farklılığa yol açan en önemli faktörler, hasta sayımızın az olması ve çalışmaya dahil edilen hastaların düşük risk profiline sahip olmalarıdır. Blanco-Colio ve ark.<sup>[36]</sup> çalışmasında hasta sayısı 2 117 idi. Hasta grubunu da koroner arter hastalığı ve eşdeğerleri olan diyabetes mellitus, periferik vasküler hastalık ve serebrovasküler hastalık tanısı konmuş kişiler oluşturmuştu. Çalışma grubumuzda ise üç olguda koroner arter hastalığı, 21 olguda diyabet, bir olguda periferik arter hastalığı vardı. Serebrovasküler hastalık tanılı olgumuz yoktu. Bahsedilen hastalıkların her birinde artmış endotel disfonksiyonu ve artmış lökosit adezyonu olduğu açıktır. Ateroskleroz patogenezinde endotel disfonksiyonunu takip eden en önemli basamaklardan birinin lökosit adezyonu olduğu ve bunda da en önemli fonksiyonu adezyon moleküllerinin üstlendiği düşünülürse, CD54'ün bu hasta gruplarında daha yüksek bulunması yadsınmaz bir beklentidir.

Çalışmamızda, altı haftalık fluvastatin tedavisi sonucunda periferik kan hücrelerinde anlamlı değişiklikler saptandı. Öncelikle ortalama floresan

yoğunlukları değerlendirildi. Lenfosit yüzeyindeki CD3 molekülünün ortalama floresan yoğunluğunda tedavi öncesine göre anlamlı azalma saptandı ( $p<0.05$ ). Tedavi sonrasında CD3 molekülünün ortalama floresan yoğunluğu kontrol grubundan farksızdı ( $p>0.05$ ). CD3 molekülü, T hücre reseptörünün yapısal bütünlüğünü koruma ve sinyalin hücre içine naklinden sorumlu bir yapıdır. Bu moleküldeki azalma, hücrel immünitinin azalmasında önemli role sahip olabilir. T lenfositler inflamasyonun tüm aşamalarında düzenleyici ve sitotoksik görevleri ile yer alırlar. Literatürde statin tedavisi ile bu molekülde azalmanın gösterildiği yayına rastlamadık. Statin tedavisi ile inflamasyon alanında CD3 molekülü taşıyan T lenfositlerin yoğunluğunun azaltılmasının, bu hücrelerin sitokin aracılı düzenleyici görevinin zayıflamasına ve bu şekilde inflamasyonun şiddetinin azalmasına yol açabileceği öngörülebilir; ancak, bu tezin sınanması için, laboratuvar çalışmalarına ek olarak, daha geniş hasta gruplarının alındığı klinik çalışmalara gereksinim vardır.

Metabolik sendromlu hasta grubunda monosit ve granüositlerin yüzeyindeki integrinlerden CD11b ve CD11c'nin ortalama floresan yoğunluğu tedavi öncesinde kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti. Bu değerlerde, altı haftalık fluvastatin tedavisi ile anlamlı azalma oldu ( $p<0.05$ ). Tedavi sonrası düzey ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu. Metabolik sendromlu hastalarda CD11b ve CD11c'nin yüzey ekspresyonları artmıştı; fluvastatin ile lipid düşürülmesi monosit ve granüosit adezyon ekspresyonunda olumlu etkiler oluşturdu ve MS'yle oluşan etkileri geri döndürdü. Monositlerin endotele tutunması ve takiben intimaya göçü, aterosklerotik lezyonların oluşmasında ilk ve can alıcı basamaklardan birini oluşturmaktadır. Subendotelyal boşlukta hayli yüksek aktiviteye sahip olan bu hücreler olgun makrofajlara dönüşmekte ve dolayısıyla proinflamatuvar ve protrombotik moleküller sentezlemektedirler. Bu monosit adezyonu sırasında CD11b ve CD11c önemli bir rol üstlenmektedir. Metabolik sendromlu hastalarda monosit ve granüosit adezyon moleküllerindeki artışının patofizyolojik önemi hala açık değildir. Serrano ve ark.<sup>[37]</sup> hiperkolesterolemi ve stabil koroner arter hastalığı olan 13 olguda, monosit adezyon molekülü CD11b ve CD14'ün ortalama floresan yoğunluğunda kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik saptamışlar ( $p<0.0001$ ) ve 10 haftalık statin tedavisi ile anlamlı azalma sağlamışlardır ( $p<0.0001$ ). Anılan çalışmada, yüksek kolesterol miktarının simvastatin ile düşürülmesi sonucunda, adezyon moleküllerinin artan ekspresyonunun da tersine çevrildiği gösterilmiştir.

Benzer şekilde, Weber ve ark.<sup>[38]</sup> da *in vitro* şartlarda monosit CD11b ekspresyonunda anlamlı azalma saptamışlardır ( $p<0.05$ ). Ancak yazarlar, bu sonucun simvastatinin doğrudan etkisine mi, yoksa hiperkolesteroleminin normalleşmesine mi bağlı olduğunu açıklayamamışlardır. Çalışmamızda da bu etkinin hangi yolla olduğunu net bir şekilde ortaya koyamadık. Anılan çalışmadan farklı olarak, biz CD14 düzeyinde de tedavi sonrasında anlamlı fark saptayamadık. Bu durum, hasta grupları ve hasta sayıları arasındaki farklılıklara bağlı olabilir.

Metabolik sendromda artmış olan granülosit integrinlerinden CD11b ve CD11c'nin ortalama floresan yoğunluğunun statin tedavisi ile düşürüldüğüne dair literatürde herhangi bir yayına rastlamadık. İlk kez bu çalışmayla, MS'li hastalarda bu integrinlerin düşürüldüğü gösterilmiştir. Bu bulgulara dayanarak, MS patogenezinde inflamasyonda sadece monositlerin değil granülositlerin de önemli rol oynadığı ve statin tedavisinin inflamasyonun bu basamağının şiddetini azalttığı söylenebilir. Bu mediyatörlerdeki düşüşün kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi ne denli azalttığına dair kanıtlar için daha geniş ölçekli ve daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Statin tedavisi sonrasında, hem ortalama floresan yoğunluğu olarak hem de yüzde olarak monositlerdeki CD54'de anlamlı azalma saptamadık ( $p>0.05$ ). Buna karşın, diyabetik olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, 21 diyabetik hastada statin tedavisi sonucunda hücre yüzdesi olarak anlamlı azalma gözledik. Bu beklediğimiz bir sonuç değildi. Çünkü, önceki çalışmalarda çok farklı sonuçlar elde edilmiş; ancak, böyle bir sonuç hiç elde edilmemişti. Blanco-Colio ve ark.<sup>[36]</sup> koroner arter hastalığı olan ya da 10 yıllık koroner arter hastalığı olasılığı %20'nin üzerinde olan 2117 hastada CD54 (s-ICAM-1) seviyesinde değişik dozlarda 12 haftalık statin tedavisi ile anlamlı azalma sağlamışlardır ( $p<0.0001$ ). Yazarlar, MS'li hastalarda dolaşan ICAM-1 seviyesinin bu patoloji olmayanlara göre oldukça yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Farklı dozlarda atorvastatin uygulamasında en yüksek başarı 10 mg atorvastatin ile elde edilmiş ( $p=0.005$ ); 20, 40 ve 80 mg atorvastatin ile düşme sağlanmış olmasına karşın fark anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Çalışmamızda yüksek doz (80 mg) fluvastatin kullandık. Blanco-Colio ve ark.<sup>[36]</sup> yüksek dozda statin tedavisi kolunda almış olduğu sonuçlara benzer sonuç almamız bu nedenle olabilir. Belki biz de 10 mg fluvastatin kullansaydık tüm grupta azalma sağlayabilirdik. Blanco-Colio ve ark.<sup>[36]</sup> tek başı-

na diyabetik grupta değerlendirme yapmamışlardır. Diyabetiklerle ilgili bulduğumuz bu veri, MS patogenezinde prediyabetik aşamanın değil, aşikar diyabetin inflamasyonda daha baskın olabileceğini ve yüksek doz statin tedavisinin bu grupta tercih edilebileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, MS'li bireylerde sağlıklı kontrol grubuna göre inflamatuvar belirteçlerden önemli kısmında anlamlı yükseklikler bulunmaktayken, altı haftalık fluvastatin tedavisi sonucunda total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeylerinde anlamlı azalma yanında inflamatuvar belirteçlerde de önemli düzelmeler sağlanmıştır. Bu sonuçlar ışığında, statin tedavisi ile, koroner aterosklerozda önemli işlev gören inflamasyonun şiddetinin azaltılabileceği düşünülebilir. Ancak, bu konuda kesin yargıya ulaşmak için uzun süreli ve daha fazla hastayı kapsayan çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### KAYNAKLAR

1. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
2. Yudkin JS. Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in insulin resistance. Evidence for a common antecedent? *Diabetes Care* 1999;22 Suppl 3:C25-30.
3. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
4. Onat A, Sansoy V. Metabolic syndrome, major culprit of coronary disease among Turks: its prevalence and impact on coronary risk. [Article in Turkish] *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002;30:8-15.
5. Onat A. Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. In: Onat A, editör. TEKHARF, Yüzyıl dönümünde Türk erişkin koroner risk haritası ve koroner kalp hastalığı. İstanbul: Mas Matbaacılık; 2001, s. 17-26.
6. Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, Keleş İ, Erer B, Uysal Ö. Erişkinlerimizin yarısında bulunan dislipidemi ve metabolik sendromun özellikleri ve kombine hiperlipidemi ile ilişkisi: aynı zamanda plazma trigliserid düzeyi üst sınırı konusunda bir katkı. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001;29:274-85.
7. Landsberg L. Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why). *J Hypertens* 2001;19:523-8.
8. Damcı T. Sendrom X. İlkova H, editör. *Diabet, obezite*

- ve metabolizma hastalıkları. İstanbul: İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Komisyonu; Yayın No: 20; 2000. p. 129-31.
9. West of Scotland Coronary Prevention Study: identification of high-risk groups and comparison with other cardiovascular intervention trials. *Lancet* 1996; 348:1339-42.
  10. Downs JR, Beere PA, Whitney E, Clearfield M, Weis S, Rothen J, et al. Design & rationale of the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 1997;80:287-93.
  11. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death: early safety and efficacy experience. *Eur Heart J* 1999;20:725-41.
  12. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
  13. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
  14. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
  15. Rabbani R, Topol EJ. Strategies to achieve coronary arterial plaque stabilization. *Cardiovasc Res* 1999; 41:402-17.
  16. Nègre-Aminou P, van Vliet AK, van Erck M, van Thiel GC, van Leeuwen RE, Cohen LH. Inhibition of proliferation of human smooth muscle cells by various HMG-CoA reductase inhibitors; comparison with other human cell types. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1345:259-68.
  17. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998;279:1643-50.
  18. LaCroix AZ, Cauley JA, Pettinger M, Hsia J, Bauer DC, McGowan J, et al. Statin use, clinical fracture, and bone density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Ann Intern Med* 2003;139:97-104.
  19. van Nieuw Amerongen GP, Vermeer MA, Nègre-Aminou P, Lankelma J, Emeis JJ, van Hinsbergh VW. Simvastatin improves disturbed endothelial barrier function. *Circulation* 2000;102:2803-9.
  20. Undas A, Brozek J, Musial J. Anti-inflammatory and antithrombotic effects of statins in the management of coronary artery disease. *Clin Lab* 2002;48:287-96.
  21. Humphries KH, Lee M, Sheldon R, Ramanathan K, Dorian P, Green M, et al. Statin use and recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am Heart J* 2007;154:908-13.
  22. Hanefeld M, Marx N, Pfützner A, Baurecht W, Lübben G, Karagiannis E, et al. Anti-inflammatory effects of pioglitazone and/or simvastatin in high cardiovascular risk patients with elevated high sensitivity C-reactive protein: the PIOSTAT Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:290-7.
  23. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391-7.
  24. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
  25. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615-22.
  26. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
  27. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:29-38.
  28. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20-8.
  29. Strandberg TE, Vanhanen H, Tikkanen MJ. Effect of statins on C-reactive protein in patients with coronary artery disease. *Lancet* 1999;353:118-9.
  30. Kluff C, de Maat MP, Gevers Leuven JA, Potter van Loon BJ, Mohrschladt MF. Statins and C-reactive protein. *Lancet* 1999;353:1274.
  31. Forst T, Pfützner A, Lübben G, Weber M, Marx N, Karagiannis E, et al. Effect of simvastatin and/or pioglitazone on insulin resistance, insulin secretion, adiponectin, and proinsulin levels in nondiabetic patients at cardiovascular risk-the PIOSTAT Study. *Metabolism* 2007;56:491-6.
  32. Cronstein BN, Weismann G. The adhesion molecules of inflammation. *Arthritis Rheum* 1993;36: 147-57.
  33. Elices MJ, Osborn L, Takada Y, Crouse C, Luhowskyj S, Hemler ME, et al. VCAM-1 on activated endothelium interacts with the leukocyte integrin VLA-4 at a site distinct from the VLA-4/fibronectin binding site. *Cell* 1990;



- 60:577-84.
34. Arteaga RB, Chirinos JA, Soriano AO, Jy W, Horstman L, Jimenez JJ, et al. Endothelial microparticles and platelet and leukocyte activation in patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2006;98:70-4.
  35. Jy W, Minagar A, Jimenez JJ, Sheremata WA, Mauro LM, Horstman LL, et al. Endothelial microparticles (EMP) bind and activate monocytes: elevated EMP-monocyte conjugates in multiple sclerosis. *Front Biosci* 2004;9:3137-44.
  36. Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, de Teresa E, Farsang C, Gaw A, Gensini G, et al. Elevated ICAM-1 and MCP-1 plasma levels in subjects at high cardiovascular risk are diminished by atorvastatin treatment. *Atorvastatin on Inflammatory Markers study: a substudy of Achieve Cholesterol Targets Fast with Atorvastatin Stratified Titration. Am Heart J* 2007;153:881-8.
  37. Serrano CV Jr, Yoshida VM, Venturinelli ML, D'Amico E, Monteiro HP, Ramires JA, et al. Effect of simvastatin on monocyte adhesion molecule expression in patients with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2001; 157:505-12.
  38. Weber C, Erl W, Weber KS, Weber PC. HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b-dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1212-7.