HMG-CoA還元酵素阻害薬による脂質異常症の治療モニタリングにおける高感度CRP濃度測定の意義と耐糖能異常の影響に関するメタ解析

桐林美緒^{*1,2}, 越前宏俊¹

明治薬科大学薬物治療学教室¹, 国家公務員共済組合連合会立川病院薬剤科²

Meta-analysis on the Role of High-sensitivity C-reactive Protein Monitoring in Relation to the Presence of Glucose Intolerance in Patients Treated with HMG-CoA Reductase Inhibitors

Mio Kiribayashi^{*1,2} and Hirotochi Echizen¹

Department of Pharmacotherapy, Meiji Pharmaceutical University¹,

Department of Pharmacy, Kyosai Tachikawa Hospital²

〔 Received January 20, 2012 〕
〔 Accepted May 3, 2012 〕

To study whether the monitoring of serum high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) would be a unique biomarker of cardiovascular risks, being independent of serum LDL-cholesterol, in patients with or without glucose intolerance receiving an HMG-CoA reductase inhibitor (statin), we conducted a meta-analysis study on the data retrieved from MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Japan Medical Abstracts Society. Fifty-four placebo-controlled randomized clinical trials consisting of 34,746 patients (841 of them were documented as having glucose intolerance and 18,572 were not) were analyzed. Results showed that patients receiving one of the statins expressed a significant decrease in the weighted mean difference (WMD) of hs-CRP with a 95 % confidence interval (CI) (−0.53 mg/L; −0.63 to −0.42, $p < 0.001$) and that of LDL-cholesterol (−50.8 mg/L; −54.4 to −47.1, $p < 0.001$) as compared to those receiving placebo. While statins produce a smaller reduction in the WMD of serum hs-CRP in patients with glucose intolerance (−0.54 mg/L; −0.92 to −0.17, $p < 0.001$) than those without (−0.73 mg/L; −1.09 to −0.37, $p < 0.001$), the difference was not significant. Weighted Spearman's correlation analysis showed no significant correlations between the changes in LDL-cholesterol and hs-CRP after statin therapy in overall patients and subgroups consisting of those with or without impaired glucose tolerance. In this context, we concluded that hs-CRP may be a unique cardiovascular risk factor, not substitutable for LDL-cholesterol, in patients receiving statins irrespective of glucose intolerance.

Key words — high sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP), cardiovascular risk factors, HMG-CoA reductase inhibitor (statin), LDL-cholesterol, diabetes mellitus

緒言

近年の研究から酸化 LDL の動脈血管壁蓄積などにより生じる慢性炎症病態が動脈硬化病変の形成に関連することが明らかになり、血管炎症のバイオマーカーとして血清高感度 CRP (high-sensitivity C-reactive protein : hs-CRP) 濃度の測定が注目されている。hs-CRP は炎症性サイトカイ

ンの IL-6 や TNF- α の刺激により肝臓で生成されるが、最近の研究から IL-6 受容体の遺伝子多型が冠動脈疾患リスクに関与しており、IL-6 濃度と hs-CRP 濃度には強い相関関係があることが判明するなど CVD の病因論的にも新たな関心が持たれている。^{1,2)} 通常、hs-CRP 濃度 > 3 mg/L が心血管疾患 (cardiovascular disease : CVD) のリスク増加に関係するとされる。³⁾ フラミンガム研究

* 東京都清瀬市野塩2-522-1

等の疫学・コホート研究では追跡開始時点の hs-CRP 濃度は高血圧等の既知の CVD リスク因子とは独立した予後予測因子であることが示されている。³⁾ また、HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン薬）は強力な血清 LDL コレステロール濃度低下作用を示し、CVD イベントを抑制する。同時に薬理学的には抗炎症作用を持たないにもかかわらず hs-CRP 濃度を低下させることが報告されている。このため、スタチン薬治療患者において両測定値の変化に相関関係が存在すれば、敢えて治療開始後に hs-CRP 濃度を測定する必要がないとする意見がある。スタチン薬による治療介入試験である JUPITER 試験⁴⁾ や HPS⁵⁾ 等では、スタチン薬による LDL コレステロール濃度の低下率と hs-CRP 濃度の低下率には相関がなく、また治療後の両濃度にも相関がないことが報告された。しかし、これらの試験対象患者は治療前の LDL コレステロール濃度が正常か（130 mg/dL 以下⁴⁾）または正常に近い（平均値 130 mg/dL⁵⁾）値であり、その結果を大多数の脂質異常症患者に外挿することはできない。そこで、本研究ではシステマティックレビューの手法を用いてスタチン薬を健常人あるいは脂質異常症患者に投与したランダム化プラセボ対照デザインの臨床試験データを収集し、メタ解析の手法を用いてスタチン薬投与後の LDL コレステロール濃度の低下と hs-CRP 濃度の低下の相関を検討した。

また、急性冠症候群患者を対象としたスタチン薬治療試験である PROVE IT-TIMI 22 試験では、LDL コレステロール濃度低下率は耐糖能異常の有無により影響されないが、hs-CRP 濃度低下率は耐糖能異常患者で小さい傾向があり、複合エンドポイント（死亡、心筋梗塞、不安定狭心症による入院）が耐糖能正常者よりも多かった。⁶⁾ この結果は、スタチン薬治療による hs-CRP 濃度と LDL コレステロール濃度変化の相関関係は耐糖能異常の合併により影響されることを示唆している。そこで、本研究では耐糖能異常を有する患者をサブグループとして解析した。

方 法

1. 文献検索

MEDLINE（1966～2011年3月）、Cochrane Central Register of Controlled Trials、医学中央雑誌をデータベースとし、“C-reactive protein”[MeSH]と国内外で市販されているスタチン薬の一般名（“pravastatin”[MeSH]など）を検索語としてスタチン薬の hs-CRP 濃度への影響をランダム化比較プラセボ対照デザインで検討した臨床試験を検索した。クロスオーバー試験も採用したが、その場合には第1治療期のデータのみを採用した。臨床試験の治療期間は14日以上とした。言語は制限しなかった。さらに、必要に応じてハンドサーチも行った。なお、検索された研究のうち CVD 以外の要因で hs-CRP 濃度が上昇または低下する可能性がある感染症や悪性腫瘍、リウマチ疾患や川崎病などの慢性炎症疾患の患者や肺疾患、肝機能障害、慢性腎不全患者を除外していない試験、治療前の hs-CRP 濃度が ≥ 10.0 mg/L の患者を含む研究、hs-CRP 濃度を上昇させる可能性のあるホルモン補充療法⁷⁾を受けている患者を対象に含む試験は除外した。次いで、残った研究で対象患者の耐糖能異常の有無を判別できるデータを選択した。

2. データ解析

検索された論文の研究の質は Jadad ら⁸⁾の方法を一部改変した方法で評価した。最高スコアを5点とし、2点以上を採用とした。データ収集項目は、ランダム化の有無、ランダム化の方法、マスキングの有無、研究対象患者の患者背景、糖尿病合併の有無もしくは糖尿病患者が占める割合、ITT 解析の有無、追跡率、脱落率もしくは脱落数、スタチン薬の種類・投与量・投与期間、薬物投与前後の hs-CRP 濃度および LDL コレステロール濃度である。測定値の変化率のみが記述されている場合には、ベースライン値と変化率から変化量を計算した。また、データ表示がグラフのみで掲載されているものは、グラフから可及的正確に値を読み取った。平均値や標準偏差の明確な記載がない場合は、Appendix の式を用い近似値を算出

した。なおスタチン薬に複数用量が設定されている場合には最大変化量を示した投与群を治療群として採用した。

抽出された論文の治療対象患者は介入群と対照群に分類し、hs-CRP 濃度、LDL コレステロール濃度の変化量についてメタ解析の手法を用いて結果を解析した。データの不均一性は Q 検定を用いて評価し、 $p < 0.10$ で有意と判定した。不均一性が棄却された場合には母数効果モデルを採用し Mantel-Haenszel 法で検定した。不均一性が棄却できなかった場合には変量効果モデルを採用し Der Simonian-Laird 法にて検定した。メタ解析結果は重み付け平均値差 (weighted mean difference : WMD) で表し、併合 WMD とその 95% 信頼区間 (confidence interval : CI) を算出し、スタチン薬投与による hs-CRP 濃度および LDL コレステロール濃度の変化について統計学的に評価した。メタ解析には Cochrane Review Manager 5.1 (RevMan 5.1[®], The Cochrane Collaboration) を用いた。出版バイアスは funnel plots を目視で評価するとともに Egger らの手法⁹⁾ で評価した。すなわち、標準化された効果の推測値 (重みづけ平均変化値) を予測の正確性 [重みづけ効果の標準誤差 (SE) の逆数] を変数として線形回帰し、切片の 95% 信頼区間が原点を含む場合に funnel plots に対称性があると評価した。hs-CRP 濃度変化量と LDL コレステロール濃度変化量の重み付けした Spearman 順位相関係数は SPSS ver. 17 (Japan IBM Co.) を使用し、母数効果モデルもしくは変量効果モデルで得られた weight を用いて算出した。相関関係のデータ表示には個別の試験データ円シンボルを母数効果モデルもしくは変量効果モデルで得られた weight 1% を 3 pt とし、相対的な大きさで表示した。有意水準は 0.05 とし、 $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

設定された検索キーワードにより合計 1,168 報が検索された。全ての論文抄録を通読したうえで解析目的に合致した論文は 123 報であった。それらのうち、試験期間が 13 日以内の論文 13 報、適

切なプラセボ対照群が設定されていない 14 報、非ランダム化比較試験の 6 報、スタチン薬以外の薬剤の併用がある 4 報、ベースライン hs-CRP 濃度が ≥ 10.0 mg/L の対象者を含んでいた 5 報、wash out 期間のないクロスオーバー試験 2 報は除外された。除外されなかった試験の Jadad スコアは全て 2 点以上であった。また、事前に設定した採用基準を満たしてはいるが、同一データを複数の雑誌で重複報告している論文が 4 件 (8 報) あり、それぞれ 1 報ずつ計 4 報を除外した。また、事前に設定した調査項目のうち薬物投与前後の hs-CRP 濃度もしくは hs-CRP 濃度変化量とそれぞれの標準偏差、標準誤差、四分位範囲、95% 信頼区間または範囲のいずれも記載されていない論文 17 報も除外した。さらに、LDL コレステロール濃度の記載のない 4 報は除外した。また、論文で LDL コレステロール濃度または hs-CRP 濃度データが一部欠損している場合には該当するデータセットのみを採用した。最終的に 54 報中 59 組の介入・対照群データセットが解析対象として採用された^{4, 10~62)} (表 1)。

本研究における解析対象人数は 34,746 人 (対照群 17,056 人、スタチン薬群 17,690 人) であり、クロスオーバー試験は 7 報だった。採用論文の平均治療介入期間は 19 週間 (範囲 : 2~96 週間) で、治療開始前の平均 hs-CRP 濃度は 2.60 mg/L (範囲 : 0.16~7.41 mg/L)、治療開始前の平均 LDL コレステロール濃度は 142.5 mg/dL (範囲 : 108.0~188.3 mg/dL) だった。耐糖能異常を合併した解析対象者数は 841 人で、治療開始前の平均 hs-CRP 濃度は 2.39 mg/L (範囲 : 0.44~5.5 mg/L)、治療開始前の平均 LDL コレステロール濃度は 142.3 mg/dL (範囲 : 119.7~169.4 mg/dL) だった。一方、耐糖能正常の解析対象者数は 18,572 人で、治療開始前の平均 hs-CRP 濃度は 2.25 mg/L (範囲 : 0.49~4.25 mg/L)、治療開始前の平均 LDL コレステロール濃度は 145.0 mg/dL (範囲 : 108.0~181.6 mg/dL) だった。採用論文のうち、スタチン薬としてはアトルバスタチンカルシウム水和物が 25 報 27 データセット (投与量平均 40 mg/日) と約半数を占めていた。以下、シンバスタチン (37 mg/日)、ロスバスタチンカルシウム (15 mg/日)、セ

表1 メタ解析の対象として採用された臨床試験の概要

Author	Year	Population Characteristics	Described about glucose intolerance	Control (n)	Treatment (n)	Drug and Dose	Duration of Treatment (wks)	Jadad Quality Score	Study design
Alber HF ⁽¹⁰⁾	2007	hyperlipidemia, CVD	Yes	15	15	atorvastatin 20 mg	12	5	RCT, DB, PC
Albert MA ⁽¹¹⁾	2001	healthy	No	837	865	pravastatin 40 mg	24	3	RCT, DB, PC
Amudha K ⁽¹²⁾	2008	Type 2 DM	Yes	28	28	atorvastatin 80 mg	4	5	RCT, DB, PC
Andreou I ⁽¹³⁾	2009	heart failure (NYHA II-IV), EF<40%	Yes	18	21	rosuvastatin 10 mg	4	2	RCT, PC
Athyros VG ⁽¹⁴⁾	2005	MetS	No	100	100	atorvastatin 20 mg	48	3	RCT, PC
Balletshofer BM ^{(15)*}	2005	Type 2 DM	Yes	20	18	cerivastatin 0.8 mg	12	5	RCT, DB, PC
Bauersachs J ⁽¹⁶⁾	2007	HCM	No	14	14	atorvastatin 80 mg	36	5	RCT, DB, PC
Bleske BE ⁽¹⁷⁾	2006	NICM	Yes	15	15	atorvastatin 80 mg	12	5	RCT, DB, PC
Chan DC ⁽¹⁸⁾	2002	healthy, central obesity	Yes	12	13	atorvastatin 40 mg	6	5	RCT, DB, PC
Clough GF ⁽¹⁹⁾	2009	healthy, obesity	Yes	20	19	atorvastatin 40 mg	26	5	RCT, DB, PC
Crisostomo LM ⁽²⁰⁾	2008	hyperlipidemia, HT	Yes	23	24	atorvastatin 20 mg	4	4	RCT, DB, PC
Dangas G ⁽²¹⁾	1999	hyperlipidemia	No	36	26	pravastatin 20 mg	6	2	RCT, PC
Devaraj S ⁽²²⁾	2006	MetS	No	25	25	atorvastatin 10 mg	8	2	RCT, PC
Dichtl W ⁽²³⁾	2008	asymptomatic calcified aortic stenosis	No	16	19	atorvastatin 20 mg	96	3	RCT, DB, PC
Economides PA ⁽²⁴⁾	2004	Type 2 DM	Yes	19	18	atorvastatin 10 mg	12	5	RCT, DB, PC
		IGT	Yes	15	15	atorvastatin 10 mg	12	5	
Goncalves I ⁽²⁵⁾	2009	hyperlipidemia	Yes	39	37	simvastatin 40 mg	6	5	RCT, DB, PC
Han SH ⁽²⁶⁾	2007	hyperlipidemia, HT	No	47	47	simvastatin 20 mg	8	4	RCT, DB, PC, CO
Hanefeld M ⁽²⁷⁾	2007	CVD, HT	No	43	39	simvastatin 20 mg	12	5	RCT, DB, PC
Heljic B ⁽²⁸⁾	2009	Type 2 DM	Yes	50	45	simvastatin 40 mg	24	2	RCT, PC
Hernandez TL ⁽²⁹⁾	2006	Type 2 DM	Yes	35	35	simvastatin 40 mg	4	5	RCT, DB, PC, CO
Houslay ES ⁽³⁰⁾	2006	asymptomatic calcified aortic stenosis	No	49	39	atorvastatin 80 mg	96	3	RCT, PC
Huptas S ⁽³¹⁾	2006	MetS	No	10	10	atorvastatin 10 mg	6	5	RCT, DB, PC, CO
Ilveskoski E ⁽³²⁾	2007	hyperlipidemia, ApoE ε3/3	No	18	9	pravastatin 40 mg	24	5	RCT, DB, PC
		hyperlipidemia, ApoE ε4/3	No	4	9	pravastatin 40 mg	24	5	
Isaacsohn J ^{(33)*}	2003	hyperlipidemia	Yes	49	44	simvastatin 40 mg	6	3	RCT, DB, PC
Jialal I ⁽³⁴⁾	2007	Type 1 DM	No	26	26	simvastatin 20 mg	32	5	RCT, DB, PC
Koh KK ⁽³⁵⁾	2004	hyperlipidemia plus Type 2 DM	Yes	45	45	simvastatin 20 mg	8	4	RCT, DB, PC, CO
Koh KK ⁽³⁶⁾	2004	hyperlipidemia	No	31	32	simvastatin 20 mg	14	2	RCT, PC
Koh KK ⁽³⁷⁾	2005	hyperlipidemia	Yes	56	56	atorvastatin 10 mg	8	4	RCT, DB, PC, CO
Koh KK ⁽³⁸⁾	2007	hyperlipidemia, hypertension	No	47	47	simvastatin 20 mg	8	4	RCT, DB, PC, CO
Koh KK ⁽³⁹⁾	2008	hyperlipidemia	Yes	32	31	simvastatin 80 mg	8	4	RCT, DB, PC
Koh KK ⁽⁴⁰⁾	2009	hyperlipidemia	Yes	42	42	pravastatin 40 mg	8	3	RCT, PC
Konduracka E ⁽⁴¹⁾	2007	Type 1 DM	Yes	50	154	atorvastatin 40 mg	24	2	RCT, PC
		MetS without IFG or IGT	Yes	18	19	atorvastatin 40 mg	14	5	
Krysiak R ⁽⁴²⁾	2010	MetS with IFG or IGT	Yes	56	61	atorvastatin 40 mg	14	5	RCT, DB, PC
Laufs U ⁽⁴³⁾	2004	heart failure (NYHA II-IV)	Yes	7	8	cerivastatin 0.4 mg	20	5	RCT, DB, PC
Lehtimäki T ⁽⁴⁴⁾	2003	hyperlipidemia, IL-1B allele 2 (-)	No	8	7	pravastatin 40 mg	24	3	RCT, DB, PC
		hyperlipidemia, IL-1B allele 2 (+)	No	12	7	pravastatin 40 mg	24	3	
Liu M ⁽⁴⁵⁾	2009	idiopathic dilated cardiomyopathy	No	32	32	atorvastatin 10 mg	12	5	RCT, DB, PC
Liu PY ⁽⁴⁶⁾	2009	hyperlipidemia	Yes	20	20	simvastatin 40 mg	4	5	RCT, DB, PC
Macin SM ⁽⁴⁷⁾	2005	ACS	No	44	46	atorvastatin 40 mg	4	4	RCT, DB, PC
McMurray JJ ⁽⁴⁸⁾	2009	heart failure (NYHA II-IV) EF <40%, hs-CRP<2.0 mg/L	No	779	777	rosuvastatin 10 mg	12	2	RCT, PC
		heart failure (NYHA II-IV) EF <40%, hs-CRP>2.0 mg/L	No	1,694	1,711	rosuvastatin 10 mg	12	2	
Meredith KG ⁽⁴⁹⁾	2007	CAD	No	24	39	simvastatin 20, 80 mg	12	5	RCT, DB, PC
Nakamura T ⁽⁵⁰⁾	2008	ACS	No	32	33	pitavastatin 4 mg	4	3	RCT, DB, PC
Nawawi H ⁽⁵¹⁾	2003	hyperlipidemia	Yes	14	41	atorvastatin 10 mg	12	5	RCT, DB, PC
Orr JS ⁽⁵²⁾	2009	healthy, obesity	Yes	10	16	atorvastatin 80 mg	12	4	RCT, DB, PC
Peters SA ⁽⁵³⁾	2010	hyperlipidemia	No	282	702	rosuvastatin 40 mg	96	4	RCT, DB, PC
Pfutzner A ⁽⁵⁴⁾	2009	MetS (insulin resistance)	Yes	41	43	simvastatin 40 mg	12	5	RCT, DB, PC
Ridker PM ⁽⁵⁵⁾	2001	healthy	No	2,885	2,834	lovastatin 20 mg	12	3	RCT, DB, PC
Ridker PM ⁽⁴⁾	2008	healthy, CRP≥2.0 mg/L	Yes	8,901	8,901	rosuvastatin 20 mg	92	5	RCT, DB, PC
Singh U ⁽⁵⁶⁾	2008	MetS	No	24	23	atorvastatin 80 mg	12	5	RCT, DB, PC
Sola S ⁽⁵⁷⁾	2006	heart failure (NYHA2~4)	Yes	54	54	atorvastatin 20 mg	48	5	RCT, DB, PC
Stalenhoef AF ^{(58)*}	2005	MetS	No	78	164	rosuvastatin 10 mg	6	4	RCT, DB, PC
Stein E ⁽⁵⁹⁾	2000	hyperlipidemia	No	42	41	simvastatin 80 mg	4	5	RCT, DB, PC
Tan KC ⁽⁶⁰⁾	2002	Type 2 DM	Yes	41	39	atorvastatin 10, 20 mg	24	4	RCT, DB, PC
van de Ree MA ^{(61)*}	2002	Type 2 DM	Yes	55	64	atorvastatin 80 mg	30	5	RCT, DB, PC
van Doorn MB ⁽⁶²⁾	2006	healthy, obesity, smoker	No	26	26	atorvastatin 40 mg	12	5	RCT, DB, PC

CVD : cardiovascular disease, DM : diabetes, HCM : hypertrophic cardiomyopathy, NICM : non-ischemic cardiomyopathy, IFG : impaired fasting glucose, IGT : impaired glucose regulation, HT : hypertension, MetS : metabolic syndrome, ACS : acute coronary syndromes, EF : ejection fraction, RCT : randomized controlled trial, DB : double blind, PC : placebo-controlled trials, CO : crossover

*同一試験中に複数の治療群が存在したため、メタ解析には CRP 低下効果の最も高かった群のデータを採用した。

リバスタチンナトリウム (0.6 mg/日), ロバスタチンカルシウムが (20 mg/日), ピタバスタチンカルシウム (4 mg/日) について報数とデータセットは, それぞれ 5 と 7, 15 と 15, 5 と 6, 5 と 7, 2 と 2, 1 と 1, 1 と 1 であった. 解析対象論文の改変 Jadad's score は平均 4.0 点であった.

スタチン薬による hs-CRP 濃度への影響について対象患者全体集団を対象に行った Q 検定では不均一性が棄却されなかったため, メタ解析には変量効果モデルを採用した. その結果, スタチン薬はプラセボ群に比較して, hs-CRP 濃度の重みづけ平均値で -0.53 mg/L ($n=34,746$) (95% CI; $-0.63, -0.42$ mg/L, $p<0.001$) 大きな低下効果を示した (図 1). スタチン薬の hs-CRP 濃度低下効果に関する funnel plots では非対称性は認められず, Egger らの方法⁹⁾ に従った解析でも, 回帰直線の切片は 1.21 L/mg (95% CI; $-4.90, 2.66$ L/mg, $p=0.563$) と 95%信頼区間は原点を包含していたため出版バイアスは影響していないと考えた. また, スタチン薬はプラセボ群よりも LDL コレステロール濃度を -50.8 mg/dL (95% CI; $-54.4, -47.1$ mg/dL, $p<0.001$, $n=35,634$) 大きく低下させた.

対象患者で耐糖能異常の有無が判別できる患者を対象として解析すると, 耐糖能異常群ではスタチン薬は対照群よりも hs-CRP 濃度を重みづけ平均値として -0.54 mg/L (95% CI; $-0.92, -0.17$ mg/L, $p<0.001$, $n=841$) 低下させたのに対して耐糖能正常者では -0.73 mg/L (95% CI; $-1.09, -0.37$ mg/L, $p<0.001$, $n=18,572$) と耐糖能異常者よりも大きな低下を生じていた. しかし, 両群の hs-CRP 濃度変化の 95% CI は重なりが大きくその差は有意ではなかった. また, 耐糖能異常の有無によりスタチン薬による LDL コレステロール濃度低下作用に差異はなく, 耐糖能正常者群での重み付け平均値は -50.8 mg/dL (95% CI; $-59.4, -42.3$ mg/dL, $p<0.001$, $n=18,572$) に対して耐糖能異常患者群では -51.5 mg/dL (95% CI; $-54.5, -48.5$ mg/dL, $p<0.001$, $n=841$) であった.

スタチン薬治療後の LDL コレステロール濃度と hs-CRP 濃度の変化を耐糖能異常の有無を問わない総対象者で解析すると両バイオマーカーの間

に有意な相関はなかった ($r_s = -0.036$, $p=0.725$, 図 2). また, 耐糖能異常の有無の情報が得られた研究を対象として同様の解析を実施すると, 耐糖能異常者においても正常者においても hs-CRP 濃度と LDL コレステロール濃度の変化の間には有意な相関は観察されなかった ($r_s = -0.188$, $p=0.06$, 図 3A, および $r_s = -0.048$, $p=0.63$, 図 3B).

考 察

本研究では, スタチン薬の hs-CRP 濃度と LDL コレステロール濃度低下作用を前向きランダム化プラセボ対照試験のデザインで検討した 54 報の臨床試験 (患者 34,746 人) を対象にメタ解析を実施し, スタチン薬が LDL コレステロール濃度を低下させるだけでなく, hs-CRP 濃度をプラセボ群よりも有意に低下させることを確認した (図 1). しかし, 患者全体を対象として解析すると LDL コレステロール濃度変化と hs-CRP 濃度変化の間には有意な相関関係を認めなかった ($r_s = -0.036$, 図 2). さらに, 耐糖能異常の有無が明確なサブグループで同様の解析を行っても LDL 濃度変化と hs-CRP 濃度変化には相関は認められなかった (図 3A, 3B). 以上の結果から, スタチン薬の LDL コレステロール濃度と hs-CRP 濃度低下効果は耐糖能異常の有無によらず独立した変化であることを明らかにした. この結果は, スタチン薬の治療効果の評価において hs-CRP 濃度の変化は LDL コレステロール濃度の変化で予測できず, 独立してモニターすべき指標であることを示唆しているものと考えた.

これまで膨大なスタチン薬による CVD 予防試験が実施されたにもかかわらず, 同薬投与後の LDL コレステロール濃度と hs-CRP 濃度の変化の相関関係を検討したプラセボ対照試験は少ない. 極めて大規模な横断研究データのメタ解析で hs-CRP 濃度はほかの確立した CVD リスク因子 (喫煙, 耐糖能異常, 運動, 血圧, 肥満, non-HDL コレステロール等) と関連することが知られているため,⁶³⁾ スタチン薬治療群内に限定した hs-CRP 濃度と LDL コレステロール濃度の変化の相関には他の因子の変化の影響が排除できないため正し

図1 HMG-CoA還元酵素阻害薬投与群とプラセボ投与群間のhs-CRP濃度変化のメタ解析結果
データは個別研究における重みづけ平均と統合平均および95%信頼区間、および統合結果を表す。

Heterogeneity : $\tau^2 = 0.06$, $\chi^2 = 1199.02$, $df = 58$ ($p < 0.001$), $I^2 = 95\%$

Test for overall effect : $Z = 10.03$ ($p < 0.001$)

図2 スタチン薬投与後の個別研究のLDL コレステロール濃度と hs-CRP 濃度変化の重みづけ平均の関係を示す散布図

各円の大きさはメタ解析で得られた重みを表す。重みづけ Spearman 順位相関係数は $r_s = -0.036$ であり有意な関係はなかった。

い関係が評価できない可能性がある。実際、Genser ら⁶⁴⁾ は本研究と同様の系統的レビューの手法でスタチン薬を含む高脂血症治療薬投与後に観察されたデータを用いて治療群内で LDL 濃度変化率と hs-CRP 濃度変化率の相関を検討し両者に有意な相関があると報告した。しかし、本研究でプラセボ対照群での効果を排除して検討すると彼らの結果は再現されなかった。さらに、本試験では方法で詳細を述べたように、合併病変などによる hs-CRP 濃度への影響を除外するために検索された研究で hs-CRP 濃度が 10 mg/dL を超える対象者を含む研究や透析患者を対象とした研究などを解析から除外した。最後に、Gesner らが LDL コレステロール濃度低下の相対変化率と hs-CRP 濃度の変化率の相関を示した散布図を精査すると、その正の相関は明らかに全体の傾向とは一致しない対象者数が飛び離れて多い outlier 試験に依存したものであることがわかる。以上の考察から、本研究の結果は可能な限りバイアスを排除したうえでスタチン薬投与後の hs-CRP 濃度と LDL コレステロール濃度の変化について検討したものであると考える。

耐糖能異常の原因病態であるインスリン抵抗性は脂質異常症にも病因論的に関連している可能性が示唆されている。hs-CRP 濃度は HbA_{1c} やインスリン抵抗性の指標 (HOMA-IR) と相関するた

図3 耐糖能異常者(A)と耐糖能正常者(B)におけるスタチン薬投与後の LDL コレステロール濃度変化と hs-CRP 濃度変化の関係

図中の円の大きさはメタ解析による個別研究の重みを表す。A と B の重みづけ Spearman 順位相関係数は、それぞれ $r_s = -0.188$ と -0.048 であり有意な関係はなかった。

め、⁶⁵⁾ スタチン薬投与による hs-CRP 濃度の低下効果と LDL コレステロール濃度との相関関係は耐糖能異常の合併に影響される可能性がある。PROVE IT-TIMI 22 試験では、スタチン薬による LDL コレステロール濃度低下率は耐糖能異常の有無により影響されないが、hs-CRP 濃度低下率は耐糖能異常患者で小さい傾向があり、複合エンドポイント (死亡、心筋梗塞、不安定狭心症による入院) が耐糖能正常者よりも多かった。⁶⁾ この観点から、本研究では耐糖能異常の有無が LDL コレステロール濃度と hs-CRP 濃度の相関関係に対する影響をサブグループで解析したが、有意な影響は観察されなかった (図 3A, B)。従って、耐糖能異常の有無によらず hs-CRP 濃度は LDL コレステロール濃度と共に治療モニター項目に入れられるべきと考えた。

本試験の弱点はメタ解析の方法論自体が内包するものである。今回検索したスタチン薬の脂質異常改善効果と hs-CRP 濃度変化をプラセボ対照試験のデザインで検討した論文では観察期間が短期的なものが多く (平均 19 週)、スタチン薬の薬理作用である LDL コレステロール濃度低下効果を評価するには十分であるが、2 次的な変化としてのほかのバイオマーカーの変化を評価するため、または臨床的なアウトカム発生との関連を論

ずることができるほど長期間（数年）ではなかった。仮にスタチン薬による hs-CRP 濃度低下作用が血管の微小炎症病態の改善の 2 次的効果を反映するものなら、より長期の検討が必要であっただろう。本研究の結果はこの留保点を考慮して解釈されねばならないものとする。

結論として、hs-CRP 濃度と LDL コレステロール濃度はともにスタチン薬治療により有意に低下するものの、その変化は相関関係を示さなかった。従って、スタチン薬による脂質代謝異常症治療をモニタリングする際に、hs-CRP 濃度は事前の予後リスク予測のみならず治療中の個別患者の薬物選択や投与量の調節において LDL コレステロール濃度では代替できないバイオマーカーであると考えた。

< Appendix >

検索された論文のデータに平均値（mean）、標準偏差（SD）が記載されていなかった場合には、治療群、プラセボ群それぞれの平均値、標準偏差を下記に示す数式より求めた。各数式は Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 5.1.0 を参照した（<http://www.cochrane.org/training/cochrane-handbook>, accessed on 20 December, 2011）。

- ・ mean = median
- ・ $SD = SE \times \sqrt{n}$
- ・ 95% 信頼区間

$$SD = \sqrt{n} \times (\text{upper limit} - \text{lower limit}) / 3.92$$

- ・ 四分位範囲

$$SD = (\text{upper limit} - \text{lower limit}) / 1.35$$

- ・ 範囲（range）

$$SD = \text{range} / 4$$

各研究の hs-CRP 濃度及び LDL コレステロール濃度の変化量（絶対値）は下記のように求めた。

- ・ $\text{mean} = M_{\text{final}} - M_{\text{baseline}}$
- ・ $SD_{\text{change}} = \sqrt{SD_{\text{baseline}}^2 + SD_{\text{final}}^2 - 2 \times \text{Corr} \times SD_{\text{baseline}} \times SD_{\text{final}}}$

ここで、 M_{baseline} = 投与開始前の平均値、 M_{final} = 介入後の平均値、 SD_{baseline} = 投与開始前の SD、 SD_{final} = 介入後の SD、Corr は介入前後の値の相関係数であり、未知の場合は 0.6-0.8 を代入することが

Cochrane Handbook で推奨されているが、本研究ではより保守的な係数 0.5 を代入した。

引用文献

- 1) Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium, Hingorani AD, Casas JP, The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis, *Lancet*, 2012, **379**, 1214-1224.
- 2) IL6R Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration, Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies, *Lancet*, 2012, **379**, 1205-1213.
- 3) Koenig W, Löwel H, Baumert J, Meisinger C, C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany, *Circulation*, 2004, **109**, 1349-1353.
- 4) Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ, JUPITER Study Group, Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein, *N Engl J Med*, 2008, **359**, 2195-2207.
- 5) Heart Protection Study Collaborative Group, Emberson J, Bennett D, Link E, Parish S, Danesh J, Armitage J, Collins R, C-reactive protein concentration and the vascular benefits of statin therapy: an analysis of 20536 patients in the Heart Protection Study, *Lancet*, 2011, **377**, 469-476.
- 6) Schulze MB, Rimm EB, Li T, Rifai N, Stampfer MJ, Hu FB, C-reactive protein and incident cardiovascular events among men with diabetes, *Diabetes Care*, 2004, **27**, 889-894.
- 7) Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd HL, Sakkinen PA, Tracy RP, Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study, *Circulation*, 1999, **100**, 717-722.
- 8) Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ, Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, *Controlled Clinical Trials*,

- 1996, **17**, 1-12.
- 9) Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C, Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test, *BMJ*, 1997, **315**, 629-634.
 - 10) Alber HF, Frick M, Süssenbacher A, Dörler J, Dichtl W, Stocker EM, Pachinger O, Weidinger F, Effect of atorvastatin on peripheral endothelial function and systemic inflammatory markers in patients with stable coronary artery disease, *Wien Med Wochenschr*, 2007, **157**, 73-78.
 - 11) Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM, PRINCE Investigators, Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study, *JAMA*, 2001, **286**, 64-70.
 - 12) Amudha K, Choy AM, Mustafa MR, Lang CC, Short-term effect of atorvastatin on endothelial function in healthy offspring of parents with type 2 diabetes mellitus, *Cardiovasc Ther*, 2008, **26**, 253-261.
 - 13) Andreou I, Tousoulis D, Miliou A, Tentolouris C, Zisimos K, Gounari P, Siasos G, Papageorgiou N, Papadimitriou CA, Dimopoulos MA, Stefanadis C, Effects of rosuvastatin on myeloperoxidase levels in patients with chronic heart failure: a randomized placebo-controlled study, *Atherosclerosis*, 2010, **210**, 194-198.
 - 14) Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, Didangelos TP, Peletidou A, Kleta D, Karagiannis A, Kakafika AI, Tziomalos K, Elisaf M, Targeting vascular risk in patients with metabolic syndrome but without diabetes, *Metabolism*, 2005, **54**, 1065-1074.
 - 15) Balletshofer BM, Goebbel S, Rittig K, Enderle M, Schmölzer I, Wascher TC, Ferenc Pap A, Westermeier T, Petzinna D, Matthaei S, Häring HU, Intense cholesterol lowering therapy with a HMG-CoA reductase inhibitor does not improve nitric oxide dependent endothelial function in type-2-diabetes--a multicenter, randomised, double-blind, three-arm placebo-controlled clinical trial, *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2005, **113**, 324-330.
 - 16) Bauersachs J, Störk S, Kung M, Waller C, Fidler F, Hoyer C, Frantz S, Weidemann F, Ertl G, Angermann CE, HMG CoA reductase inhibition and left ventricular mass in hypertrophic cardiomyopathy: a randomized placebo-controlled pilot study, *Eur J Clin Invest*, 2007, **37**, 852-859.
 - 17) Bleske BE, Nicklas JM, Bard RL, Brook RD, Gurbel PA, Bliden KP, Rajagopalan S, Pitt B, Neutral effect on markers of heart failure, inflammation, endothelial activation and function, and vagal tone after high-dose HMG-CoA reductase inhibition in non-diabetic patients with non-ischemic cardiomyopathy and average low-density lipoprotein level, *J Am Coll Cardiol*, 2006, **47**, 338-341.
 - 18) Chan DC, Watts GF, Barrett PH, Beilin LJ, Mori TA, Effect of atorvastatin and fish oil on plasma high-sensitivity C-reactive protein concentrations in individuals with visceral obesity, *Clin Chem*, 2002, **48**, 877-883.
 - 19) Clough GF, Turzyniecka M, Walter L, Krentz AJ, Wild SH, Chipperfield AJ, Gamble J, Byrne CD, Muscle microvascular dysfunction in central obesity is related to muscle insulin insensitivity but is not reversed by high-dose statin treatment, *Diabetes*, 2009, **58**, 1185-1191.
 - 20) Crisostomo LM, Souza CA, Mendes CM, Coimbra SR, Favarato D, Luz PL, Vascular and metabolic response to statin in the mildly hypertensive hypercholesterolemic elderly, *Clinics*, 2008, **63**, 589-594.
 - 21) Dangas G, Badimon JJ, Smith DA, Unger AH, Levine D, Shao JH, Meraj P, Fier C, Fallon JT, Ambrose JA, Pravastatin therapy in hyperlipidemia: effects on thrombus formation and the systemic hemostatic profile, *J Am Coll Cardiol*, 1999, **33**, 1294-1304.
 - 22) Devaraj S, Chan E, Jialal I, Direct demonstration of an antiinflammatory effect of simvastatin in subjects with the metabolic syndrome, *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, **91**, 4489-4496.
 - 23) Dichtl W, Alber HF, Feuchtnner GM, Hintringer F, Reinthaler M, Bartel T, Süssenbacher A, Grander W, Ulmer H, Pachinger O, Müller S, Prognosis and risk factors in patients with asymptomatic aortic stenosis and their modulation by atorvastatin (20 mg), *Am J Cardiol*, 2008, **102**, 743-748.
 - 24) Economides PA, Caselli A, Tiani E, Khaodhiar L, Horton ES, Veves A, The effects of atorvastatin on endothelial function in diabetic patients and subjects at risk for type 2 diabetes, *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, **89**, 740-747.
 - 25) Gonçalves I, Cherfan P, Söderberg I, Nordin Fredrikson G, Jonasson L, Effects of simvastatin on circulating autoantibodies to oxidized LDL antigens: relation with immune stimulation markers,

- Autoimmunity*, 2009, **42**, 203-208.
- 26) Han SH, Koh KK, Quon MJ, Lee Y, Shin EK, The effects of simvastatin, losartan, and combined therapy on soluble CD40 ligand in hypercholesterolemic, hypertensive patients, *Atherosclerosis*, 2007, **190**, 205-211.
- 27) Hanefeld M, Marx N, Pfützner A, Baurecht W, Lübken G, Karagiannis E, Stier U, Forst T, 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 Col Cardiol*, 2007, **49**, 290-297.
- 28) Heljić B, Velija-Asimi Z, Kulić M, The statins in prevention of coronary heart diseases in type 2 diabetics, *Bosn J Basic Med Sci*, 2009, **9**, 71-76.
- 29) Hernandez TL, Capell WH, Wolfe P, Gerard LA, Eckel RH, Time course of C-reactive protein reduction with simvastatin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus, *Am J Cardiol*, 2006, **98**, 1656-1659.
- 30) Houslay ES, Cowell SJ, Prescott RJ, Reid J, Burton J, Northridge DB, Boon NA, Newby DE; Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Therapy, Impact on Regression trial Investigators, Progressive coronary calcification despite intensive lipid-lowering treatment: a randomised controlled trial, *Heart*, 2006, **92**, 1207-1212.
- 31) Huptas S, Geiss HC, Otto C, Parhofer KG, Effect of atorvastatin (10 mg/day) on glucose metabolism in patients with the metabolic syndrome, *Am J Cardiol*, 2006, **98**, 66-69.
- 32) Ilveskoski E, Lehtimäki T, Laaksonen R, Janatuinen T, Vesalainen R, Nuutila P, Laippala P, Karhunen PJ, Knuuti J, Improvement of myocardial blood flow by lipid-lowering therapy with pravastatin is modulated by apolipoprotein E genotype, *Scand J Clin Lab Invest*, 2007, **67**, 723-734.
- 33) Isaacsohn J, Hunninghake D, Schrott H, Dujovne CA, Knopp R, Weiss SR, Bays H, Crouse JR 3rd, Davidson MH, Keilson LM, McKenney J, Korenman SG, Dobs AS, Stein E, Krauss RM, Maccubbin D, Cho M, Plotkin DJ, Mitchel YB, Effects of simvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, in patients with hypertriglyceridemia, *Clin Cardiol*, 2003, **26**, 18-24.
- 34) Jialal I, Miguelino E, Griffen SC, Devaraj S, Concomitant reduction of low-density lipoprotein-cholesterol and biomarkers of inflammation with low-dose simvastatin therapy in patients with type 1 diabetes, *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, **92**, 3136-3140.
- 35) Koh KK, Son JW, Ahn JY, Kim DS, Jin DK, Kim HS, Han SH, Seo YH, Chung WJ, Kang WC, Shin EK, Simvastatin combined with ramipril treatment in hypercholesterolemic patients, *Hypertension*, 2004, **44**, 180-185.
- 36) Koh KK, Son JW, Ahn JY, Jin DK, Kim HS, Choi YM, Ahn TH, Kim DS, Shin EK, Vascular effects of diet and statin in hypercholesterolemic patients, *Int J Cardiol*, 2004, **95**, 185-191.
- 37) Koh KK, Quon MJ, Han SH, Chung WJ, Ahn JY, Seo YH, Choi IS, Shin EK, Additive beneficial effects of fenofibrate combined with atorvastatin in the treatment of combined hyperlipidemia, *J Am Coll Cardiol*, 2005, **45**, 1649-1653.
- 38) Koh KK, Quon MJ, Han SH, Ahn JY, Lee Y, Shin EK, Combined therapy with ramipril and simvastatin has beneficial additive effects on tissue factor activity and prothrombin fragment 1+2 in patients with type 2 diabetes, *Atherosclerosis*, 2007, **194**, 230-237.
- 39) Koh KK, Quon MJ, Han SH, Lee Y, Ahn JY, Kim SJ, Koh Y, Shin EK, Simvastatin improves flow-mediated dilation but reduces adiponectin levels and insulin sensitivity in hypercholesterolemic patients, *Diabetes Care*, 2008, **31**, 776-782.
- 40) Koh KK, Quon MJ, Han SH, Lee Y, Kim SJ, Park JB, Shin EK, Differential metabolic effects of pravastatin and simvastatin in hypercholesterolemic patients, *Atherosclerosis*, 2009, **204**, 483-490.
- 41) Konduracka E, Galicka-Latala D, Cieslik G, Rostoff P, Fedak D, Sieradzki J, Naskalski J, Piwowarska W, Effect of atorvastatin on endothelial function and inflammation in long-duration type 1 diabetic patients without coronary heart disease and arterial hypertension, *Diabetes Obes Metab*, 2008, **10**, 719-725.
- 42) Krysiak R, Gdula-Dymek A, Bachowski R, Okopien B, Pleiotropic effects of atorvastatin and fenofibrate in metabolic syndrome and different types of pre-diabetes, *Diabetes Care*, 2010, **33**, 2266-2270.
- 43) Laufs U, Wassmann S, Schackmann S, Heeschen C, Böhm M, Nickenig G, Beneficial effects of statins in patients with non-ischemic heart failure, *Kardiol*, 2004, **93**, 103-108.

- 44) Lehtimäki T, Laaksonen R, Janatuinen T, Vesalainen R, Nuutila P, Mattila K, Ilveskoski E, Luomala M, Saikku P, Knuuti J, Hurme M, Interleukin-1B genotype modulates the improvement of coronary artery reactivity by lipid-lowering therapy with pravastatin: a placebo-controlled positron emission tomography study in young healthy men, *Pharmacogenetics*, 2003, **13**, 633-639.
- 45) Liu M, Wang F, Wang Y, Jin R, Atorvastatin improves endothelial function and cardiac performance in patients with dilated cardiomyopathy: the role of inflammation, *Cardiovasc Drugs Ther*, 2009, **23**, 369-376.
- 46) Liu PY, Liu YW, Lin LJ, Chen JH, Liao JK, Evidence for statin pleiotropy in humans: differential effects of statins and ezetimibe on rho-associated coiled-coil containing protein kinase activity, endothelial function, and inflammation, *Circulation*, 2009, **119**, 131-138.
- 47) Macin SM, Perna ER, Farías EF, Franciosi V, Cialzeta, Atorvastatin has an important acute anti-inflammatory effect in patients with acute coronary syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Am Heart J*, 2005, **149**, 451-457.
- 48) McMurray JJ, Kjekshus J, Gullestad L, Dunselman P, Hjalmarson A, Wedel H, Lindberg M, Waagstein F, Grande P, Hradec J, Kamenský G, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Ranjith N, Wikstrand J; CORONA Study Group, Effects of statin therapy according to plasma high-sensitivity C-reactive protein concentration in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): a retrospective analysis, *Circulation*, 2009, **120**, 2188-2196.
- 49) Meredith KG, Horne BD, Pearson RR, Maycock CA, Lappe DL, Anderson JL, Muhlestein JB, Comparison of effects of high (80 mg) versus low (20 mg) dose of simvastatin on C-reactive protein and lipoproteins in patients with angiographic evidence of coronary arterial narrowing, *Am J Cardiol*, 2007, **99**, 149-153.
- 50) Nakamura T, Obata JE, Kitta Y, Takano H, Kobayashi T, Fujioka D, Saito Y, Kodama Y, Kawabata K, Mende A, Yano T, Hirano M, Sano K, Nakamura K, Kugiyama K, Rapid stabilization of vulnerable carotid plaque within 1 month of pitavastatin treatment in patients with acute coronary syndrome, *J Cardio-
vasc Pharmacol*, 2008, **51**, 365-371.
- 51) Nawawi H, Osman NS, Yusoff K, Khalid BA, Reduction in serum levels of adhesion molecules, interleukin-6 and C-reactive protein following short-term low-dose atorvastatin treatment in patients with non-familial hypercholesterolemia, *Horm Metab Res*, 2003, **35**, 479-485.
- 52) Orr JS, Dengo AL, Rivero JM, Davy KP, Arterial destiffening with atorvastatin in overweight and obese middle-aged and older adults, *Hypertension*, 2009, **54**, 763-768.
- 53) Peters SA, Palmer MK, Grobbee DE, Crouse JR 3rd, O'Leary DH, Raichlen JS, Bots ML, C-reactive protein lowering with rosuvastatin in the METEOR study, *J Intern Med*, 2010, **268**, 155-161.
- 54) Pfützner A, Schöndorf T, Hanefeld M, Lübken G, Kann PH, Karagiannis E, Wilhelm B, Forst T, Changes in insulin resistance and cardiovascular risk induced by PPARgamma activation have no impact on RBP4 plasma concentrations in nondiabetic patients, *Horm Metab Res*, 2009, **41**, 202-206.
- 55) Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM Jr, Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators, Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events, *N Engl J Med*, 2001, **344**, 1959-1965.
- 56) Singh U, Devaraj S, Jialal I, Siegel D, Comparison effect of atorvastatin (10 versus 80 mg) on biomarkers of inflammation and oxidative stress in subjects with metabolic syndrome, *Am J Cardiol*, 2008, **102**, 321-325.
- 57) Sola S, Mir MQ, Lerakis S, Tandon N, Khan BV, Atorvastatin improves left ventricular systolic function and serum markers of inflammation in nonischemic heart failure, *J Am Coll Cardiol*, 2006, **47**, 332-337.
- 58) Stalenhoef AF, Ballantyne CM, Sarti C, Murin J, Tonstad S, Rose H, Wilpshaar W, A comparative study with rosuvastatin in subjects with metabolic syndrome: results of the COMETS study, *Eur Heart J*, 2005, **26**, 2664-2672.
- 59) Stein E, Plotkin D, Bays H, Davidson M, Dujovne C, Korenman S, Stepanavage M, Mercuri M, Effects of simvastatin (40 and 80 mg/day) in patients with mixed hyperlipidemia, *Am J Cardiol*, 2000, **86**, 406-11.

- 60) Tan KC, Chow WS, Tam SC, Ai VH, Lam CH, Lam KS, Atorvastatin lowers C-reactive protein and improves endothelium-dependent vasodilation in type 2 diabetes mellitus, *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, **87**, 563-568.
- 61) van de Ree MA, Huisman MV, Princen HM, Meinders AE, Kluft C, Strong decrease of high sensitivity C-reactive protein with high-dose atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus, *Atherosclerosis*, 2003, **166**, 129-135.
- 62) van Doorn MB, Espirito Santo SM, Meijer P, Kamerling IM, Schoemaker RC, Dirsch V, Vollmar A, Haffner T, Gebhardt R, Cohen AF, Princen HM, Burggraaf J, Effect of garlic powder on C-reactive protein and plasma lipids in overweight and smoking subjects, *Am J Clin Nutr*, 2006, **84**, 1324-1329.
- 63) Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, Danesh J, C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis, *Lancet*, 2010, **375**, 132-140.
- 64) Genser B, Grammer TB, Stojakovic T, Siekmeier R, März W, Effect of HMG CoA reductase inhibitors on low-density lipoprotein cholesterol and C-reactive protein: systematic review and meta-analysis, *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2008, **46**, 497-510.
- 65) Bahceci M, Tuzcu A, Ogun C, Canoruc N, Iltimur K, Aslan C, Is serum C-reactive protein concentration correlated with HbA1c and insulin resistance in Type 2 diabetic men with or without coronary heart disease?, *J Endocrinol Invest*, 2005, **28**, 45-150.