

# 他汀类药物对骨形成影响的研究进展

刘晓宁 张柳

中图分类号: R91 文献标识码: C 文章编号: 1006-7108(2008)05-0367-04

摘要: 他汀类药物除了可以降低血脂水平,还展现出了很多独立于降低血脂之外的其他作用。1999年 Mundy 等首先发现他汀类药物有促骨形成作用,其可以作为促骨形成的潜在药物而被广泛关注。随后很多学者都对他汀类药物对骨代谢的影响进行了大量的实验研究,虽然多数的研究结果支持辛伐他汀有促进骨形成和抑制骨吸收的作用,但也有部分实验未得出相同结论。为进一步研究他汀类药物在分子水平对骨代谢影响的具体作用机制,尽早研制出对骨骼具有显著作用的他汀类药物以及给药方式,是他汀类药物能否最终用于临床,治疗骨质疏松症及其他骨代谢疾病、促进骨折愈合的关键。

关键词: 他汀类药物; 骨形成

A review on research progress of effects of statins on bone formation LIU Xiaoning, ZHANG Liu.

Department of Orthopedic Surgery, College Hospital of North China Coal Medical College, Hebei, Tangshan 063000, China

**Abstract:** Besides the action on plasma lipid-lowering, statins show a series of pleiotropic effects independent from the cholesterol reduction. The ability of statins to enhance bone formation was first reported at by 1999 Mundy et al. It has recently caused widely public concern, due to the underlying stimulation of bone formation. It has been followed by many scientists performing more experimental research about the statins and bone metabolism. Although some have to hold up the effect that statins could stimulate the bone formation and inhibit the bone absorption, with conflicting results: some have found a clear positive bone metabolic effect of statins and others have not. To further analyze their exact mechanism and confirm detailed function on bone metabolic, and discovery of bone-specific statins and their bone-targeted delivery is the key offering great potential in the treatment of osteoporosis and other metabolic diseases of bone, and in the promotion of fracture healing.

**Key words:** Statins; Bone formation

## 1 他汀类药物的结构和特性

他汀类药物是胆固醇合成途径中限速酶 3-羟基 3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶的抑制剂,可通过对 HMG-CoA 还原酶的抑制作用起到减少胆固醇合成的目的,目前临床上广泛应用于降低胆固醇和预防心血管疾病。在降低血脂的作用之外,有研究还发现他汀类药物有很多其他作用。可以减少平滑肌细胞的移行和增殖,抑制肿瘤生长和转移,导致细胞周期停滞和程序性死亡,影响细胞外基质的表达,减少有丝分裂过程中的异常,抑制  $Ca^{2+}$  信号途径的诱导。在研究中还发现他汀类药物表现出

调控骨形成发生蛋白-2 (BMP-2) 基因的表达,调节骨代谢、炎症和血管发生等作用,促使人们对他汀类药物有了新的认识。

他汀类药物潜在的对骨骼的作用已成为近年来研究的热点,其中多数实验结果肯定了其促进骨形成和抑制骨吸收的作用,但也有一部分实验未得到同样结论。现在大家基本认同的是,在鼠类的研究中,他汀类药物可以通过一系列的分子最终作用于 BMP-2 并刺激其表达。笔者总结分析了近年来他汀类药物用于骨形成与骨发育实验研究的文献,综述了他汀类药物的促骨形成与骨发育的作用,及其机制和应用前景。

## 2 促进骨形成体外实验

1999年, Mundy 等<sup>[1]</sup>在研究了 3 万多种化合物后发现他汀类药物可以增强 BMP-2 启动子活性,而

基金项目: 河北省自然科学基金资助项目(C2006000580)

作者单位: 063000 唐山 华北煤炭医学院骨科

通讯作者: 刘晓宁, Email: xiaoning.liu@yahoo.com

骨形态发生蛋白-2 (BMP-2) 是公认的成骨细胞转化促进因子, 具有较强的促进骨形成的作用。因此推测他汀类可作为促进成骨细胞分化和骨形成的物质。Sugiyama 等<sup>[2]</sup>报道亲脂性的他汀类, 如辛伐他汀和美伐他汀等可以增强 5' 人 BMP-2 启动子基因部分植入的人骨肉瘤细胞的 BMP-2 启动子的活性, 增加 BMP-2 mRNA 的表达以及在人骨肉瘤细胞中蛋白的含量, 但水溶性更强的普伐他汀未表现出类似作用。HMG-CoA 还原酶还可以影响 GTPase 活性<sup>[1]</sup>, GTPases 包括 Rho、Rac 和 Rap 等, 现已证明他汀类还可以抑制 Rho 相关激酶 (Rho-associated kinase) 活性, 增加 BMP-2 和骨钙素的表达<sup>[3]</sup>。他汀类药物还可以影响 NOS (一氧化氮合酶) 的作用, 通过上调 NOS 的活性<sup>[1]</sup>, 促其表达而后增加 BMP-2 的表达, 起到促骨形成作用。

Maeda 等<sup>[4]</sup>用他汀类药物辛伐他汀体外干扰成骨细胞系 (MC3T3-E1) 和大鼠骨髓基质干细胞 (BMSC), 发现辛伐他汀可通过促进成骨细胞分化影响骨的形成。Song 等<sup>[5]</sup>证实辛伐他汀可在体外促进大鼠骨髓基质干细胞的成骨分化。在 Baek 等<sup>[6]</sup>以人的骨髓基质干细胞为对象的研究中发现  $10^{-6}$  mol/L 辛伐他汀可促进基质矿化和增加 ALP 活性, 促进人的骨髓基质干细胞向成骨细胞分化。Maeda 等<sup>[4]</sup>发现辛伐他汀和西立伐他汀可下调 MMP-1 和 MMP-13 的表达, 提示辛伐他汀可以通过抑制基质金属蛋白酶家族成员活性来调节骨改建。Thunyakitoisal 等<sup>[7]</sup>研究发现辛伐他汀减少成骨细胞和 HT1080 纤维肉瘤细胞的 MMP-9 的表达, 并存在剂量和时间依赖性。Hwang 等<sup>[8]</sup>研究发现, 辛伐他汀刺激成骨细胞的分化, 且有明显的剂量依赖性, 为了确定其对成骨细胞合成的调节作用, 对部分蛋白进行定性分析发现, calyculin 被明显上调 10 倍。Wang 等<sup>[9]</sup>在研究辛伐他汀对成骨细胞的作用机制时发现, 它增加成骨细胞样细胞 MC3T3-E1 中热休克蛋白 HSP 27 水平, 还可以诱导 P 38 有丝分裂活性蛋白酶的磷酸化。Silvia 等<sup>[10]</sup>通过应用不同浓度的辛伐他汀和阿托伐他汀体外培养人成骨细胞和 MG-63 细胞系, 发现在他汀类药物的存在下, 人成骨细胞的 COL1A1、OCN 和 BMP-2 的基因表达显著增强。I 型胶原 (Col I) 构成骨有机基质的主要成分是钙盐和细胞附着的支架, 这可能是其促进骨重建的机制之一。

Li 等<sup>[11]</sup>在通过检测体外培养具有多潜能分化特性的鼠 D1 细胞系中骨细胞特异性转录因子 Cbfa 1 的表达, 发现洛伐他汀同样具有促进间充质干细

胞向成骨细胞分化的作用。Maeda 等<sup>[12]</sup>研究发现他汀类药物可诱导 3 种细胞系 (MC3T3-E1、ST2、UMR-106) 中是骨代谢相关的因子之一, 可促进血管的发生、骨矿化及骨转换的 VEGF 的高表达, 提示他汀类药物诱导骨形成的过程有 VEGF 参与。辛伐他汀体外刺激成熟破骨细胞和大鼠颅盖骨培养体系, 不仅可以促进大鼠颅盖骨的成骨活性, 并且可以明显抑制破骨细胞骨吸收功能<sup>[13]</sup>。Benoit 等<sup>[14]</sup>在缓慢持久的释放氟伐他汀的状态下, 经过 14 d 的细胞培养, 骨髓间充质干细胞的 CBFA1、ALP 和 COL I 基因表达水平分别上升 34、2.6 和 1.8 倍。并且释放 0.01 和 0.1 mmol/L 的不同氟伐他汀条件下, 骨髓基质干细胞的 BMP-2 产物分别提高 2.0 和 1.5 倍, 同时矿化增加 3.0 和 2.5 倍。由此推测用此种方法他汀类不仅可以激发人基质干细胞向成骨细胞分化, 而且还能调节它们的功能。

Sonobe 等<sup>[15]</sup>在以地塞米松 ( $10^{-8}$  mol/L) 为阳性对照的前提下, 同时检测相同剂量的 3 种他汀类药物 (氟伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀) 对体外培养大鼠骨髓基质干细胞的作用中发现, 3 种他汀类药物不能显著增强基质矿化、ALP 的活性及 OCN 的表达, 得到了他汀类药物不能促进骨髓源性间充质干细胞骨形成的结论。

### 3 促骨形成体内实验

Mundy 等<sup>[1]</sup>在体内实验中, 发现小鼠头盖骨局部皮下注射他汀类药物使新骨形成量增加 50%, 通过雌性去势大鼠检测口服给药的作用, 可以发现骨小梁增加 39% ~ 94%。Edwards 等<sup>[16]</sup>发现在他汀类药物作用下试验组的 BMD 和对照组相比有了显著的提高。Wilkie 等<sup>[17]</sup>的研究发现很小剂量 ( $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 的西立伐他汀即可提高去卵巢大鼠密质骨的强度, 且显著提高骨密度、骨形成率及骨钙素的水平。Oxlund 等<sup>[18]</sup>以较高剂量 ( $20 \text{ mg/kg}$ , 每天 2 次) 辛伐他汀干扰去卵巢大鼠 3 个月, 通过检测骨生物力学、骨组织形态学及骨密度等指标发现辛伐他汀在促进大鼠骨形成增加密质骨骨密度的同时, 抑制松质骨骨量的丢失。Jiang 等<sup>[19]</sup>应用  $\mu\text{CT}$  技术检测骨小梁结构证实辛伐他汀 ( $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 给药 5 周) 可阻止去卵巢大鼠股骨远端松质骨骨量的丢失。Staal 等<sup>[20]</sup>观察到西立伐他汀能抑制甲状旁腺激素所激发的破骨细胞骨吸收, 通过测量 HMG-CoA 还原酶活性, 发现他汀类药物是直接抑制 HMG-CoA 还原酶降低骨吸收。Wang 等<sup>[21]</sup>在卵巢切除大鼠的

胫骨骨折部位,通过皮下注射的方式局部给予辛伐他汀( $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )5 d。对1、2、4周大鼠骨折的愈合情况分析,通过组织形态测定发现辛伐他汀显著增加矿化骨痂均宽(MLW),矿化骨痂体积(MLV)以及骨矿化沉积率(MAR),得出在卵巢切除大鼠的骨折部位局部给药可以促进骨折愈合的结论。Sibel等<sup>[22]</sup>发现辛伐他汀对大鼠的骨折愈合具有显著作用。辛伐他汀处理组和对照组相比,骨祖细胞的分化形成、数量显著增加、增快。新生血管以及钙化增加促进了骨折的愈合。

在大多数体内实验观察到他汀类药物有促进成骨和或抑制骨吸收的作用,也有实验得出了其他结论。Maritz等<sup>[23]</sup>的实验细致地分析了口服12周3种他汀类药物及不同剂量的辛伐他汀对正常和去卵巢大鼠骨密度及骨量的影响,结果发现他汀类药物降低鼠的骨密度,高剂量( $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )的辛伐他汀同时刺激骨形成和骨吸收,而在去卵巢大鼠无类似发现,辛伐他汀对骨转换和骨代谢确实有刺激作用,但不能阻止去卵巢大鼠骨量的丢失。Yao等<sup>[24]</sup>在对大鼠行去卵巢术60 d后给予不同剂量辛伐他汀( $0.3$ 、 $1$ 、 $3$ 、 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )干扰60 d后发现辛伐他汀不能阻止去卵巢大鼠松质骨骨量的丢失,同时也不能促进松质骨和密质骨的骨形成。Skoglund等<sup>[25]</sup>观察了高剂量辛伐他汀( $120\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )对小鼠股骨骨折愈合的影响,发现骨折愈合中期(14 d),给药组骨痂量及抗压强度均高于对照组,而到骨折愈合后(21 d)两者没有区别。Stechow等<sup>[26]</sup>的实验同样对辛伐他汀体内给药能否刺激骨形成提出了质疑,在对小鼠行去卵巢术5周后口服辛伐他汀( $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )8周发现,辛伐他汀既不能促进股骨皮质骨和骨小梁的形成,亦不能增强血清中骨钙素的水平。Sygiyama等<sup>[27]</sup>在rhBMP-2的存在下,通过皮下注射和口服两种途径给予脂型和开环型辛伐他汀和西伐他汀观察异位骨形成的作用,通过对异位骨形成部位的标本进行生化分析发现,皮下注射辛伐他汀实验组标本钙浓度高于其他组,而ALP和TRAP的活性显著低于其他给予皮下注射实验组和对照组。Saraf等<sup>[28]</sup>对家兔左股骨实施截骨术后用基尔希纳钢丝固定,通过放射学、组织学、形态学和生物力学等方法评估实验,发现在口服给予辛伐他汀初期(4、8周)促进骨形成,显著加速骨折愈合,而在第12周和其他组相比无差别。

体内给药研究他汀类药物对正常或骨质疏松模型及骨折模型动物骨代谢影响的实验结论虽然存在

分歧,但是部分他汀药尤其是辛伐他汀和洛伐他汀等对骨代谢确有一定的影响,实验结论的不同或许与某些不确定性因素有关。

#### 4 促骨形成的临床研究

Bauer等<sup>[29]</sup>在小样本量患者中发现他汀类药物可以减少髌骨骨折的风险,而其他降脂药物没有此作用。Wang等<sup>[30]</sup>、Meier等<sup>[31]</sup>在大量病例的病例对照研究中发现他汀类药物对骨折愈合有促进作用。给予他汀类药物的一组患者与给予其他降脂药物或者对照组的患者相比,可以减少骨质疏松性骨折。Chung等<sup>[32]</sup>在研究中发现低剂量时辛伐他汀展现出促骨吸收的较强作用,而高剂量的辛伐他汀展现出对骨形成和骨吸收同样增强的作用。

斯堪的纳维亚辛伐他汀生存研究(4S)<sup>[33]</sup>和普伐他汀缺血性疾病长期干预研究(LIPID)<sup>[34]</sup>都是采取了随机、双盲、空白对照、多因素的方法来观察冠心病患者的大样本临床研究。4S给予辛伐他汀20~40 mg/d,随访中位期为5.5年,LIPID连续7年给予患者每天帕伐他汀40 mg,但是在研究中并未发现可以降低骨折风险。Ray等<sup>[35]</sup>通过队列研究也未发现髌骨骨折发生率和应用他汀类药物有直接联系。相似的研究结果还有心脏保护研究<sup>[36]</sup>,同样也是一个大样本量的关于他汀类药物的临床实验,在此研究中,每天给予40 mg的辛伐他汀并未发现可以降低骨质疏松性骨折的发生率。

#### 5 研究方向和应用前景

目前他汀类药物对骨的作用的相关研究没能得出一致结论,大多数学者还是肯定他汀类药物促进骨形成和抑制骨吸收的作用,这为他汀类治疗骨代谢疾病如骨质疏松提供了可能。但是他汀类药物在分子水平上对骨代谢影响的具体作用机制尚未明确,调节成骨细胞和破骨细胞代谢的转录因子和胞内信号传导途径均可能参与他汀类药物对骨代谢的调节。而且口服他汀类被肝摄取后,大部分蓄积于肝及有一小部分进入循环。皮下、腹腔或者局部给药可以消除肝的蓄积作用,并进入局部组织。因此探究他汀类药物的亲脂性、剂量、作用时间、给药途径等,更好的利用和发挥他汀类药物的潜在的促骨形成作用成为未来需要研究的方向之一。研究出一个稳定的给药途径可以定位准确而且缓慢持久地起效是必须解决的问题。他汀类药物用于骨质疏松等骨代谢疾病以及骨折的治疗尚需进行更深一步研究。

## 【参 考 文 献】

- [ 1 ] Mundy G , Garrett R , Harris S , et al. Stimulation of bone formation *in vitro* and in rodents by statins. *Science* , 1999 , 286 : 1946-1949.
- [ 2 ] Sugiyama M , Kodama T , Konishi K , et al. Compactin an simvastatin ,but not pravastatin , induce bone morphogenetic protein 2 in human osteosarcoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* , 2000 , 271 : 688-692.
- [ 3 ] Ohnaka K , Shimoda S , Nawata H , et al. Pitavastatin enhanced BMP-2 and osteocalcin expression by inhibition of Rho-associated kinase in human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* , 2001 , 287 : 337-342.
- [ 4 ] Maeda T , Matsunuma A , Kawane T , et al. Simvastatin promotes osteoblast differentiation and mineralization in MC3T3-E1 cells. *Biochem Biophys Res Commun* , 2001 , 280 : 874-877.
- [ 5 ] Song C , Guo Z , Ma Q , et al. Simvastatin induces osteoblastic differentiation and inhibits adipocytic differentiation in mouse bone marrow stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun* , 2003 , 308 : 458-462.
- [ 6 ] Baek KH , Lee WY , Oh KW , et al. The effect of simvastatin on the proliferation and differentiation of human bone marrow stromal cells. *J Korean Med Sci* , 2005 , 20 : 438-444.
- [ 7 ] Thunyakitpisal PD , Chaisuparat R. Simvastatin , an HMG-CoA reductase inhibitor , reduced the expression of matrix metalloproteinase-9 (Gelatinase B) in osteoblastic cells and HT1080 fibro-sarcomacells. *J Pharmacol Sci* , 2004 , 94 : 403-409.
- [ 8 ] Hwang R , Lee EJ , Kim MH , et al. Calyculin , a  $Ca^{2+}$  ion-binding protein , contributes to the anabolic effects of simvastatin on bone. *J Biol Chem* , 2004 , 279 : 21239-21247.
- [ 9 ] Wang X , Tokuda H , Hatakeyama D , et al. Mechanism of simvastatin on induction of heat shock protein in osteoblasts. *Arch Biochem Biophys* , 2003 , 415 : 6-13.
- [ 10 ] Ruiz-Gaspa S , Nogue X , Enjuanes A , et al. Simvastatin and atorvastatin enhance gene expression of collagen type I and osteocalcin in primary human osteoblasts and MG-63 cultures. *J Cell Biochem* , 2007 , 101 : 1430-1438.
- [ 11 ] Li X , Cui Q , Kao C , et al. Lovastatin inhibits adipogenic and stimulates osteogenic differentiation by suppressing PPARgamma2 and increasing Cbfa1/Runx2 expression in bone marrow mesenchymal cell cultures. *Bone* , 2003 , 33 : 652-659.
- [ 12 ] Maeda T , Kawane T , Horiuchi N. Statins augment vascular endothelial growth factor expression in osteoblastic cells via inhibition of protein prenylation. *Endocrinology* , 2003 , 144 : 681-692.
- [ 13 ] Liu B , Yu SF , Pang SZ. Effect of simvastatin on the osteoclastic resorption and bone anabolism with murine calvarial organ culture *in vitro*. *Chin J Osteoporos* , 2005 , 11 : 351-355 (in Chinese).
- [ 14 ] Benoit DS , Nuttelman CR , Collins SD , et al. Synthesis and characterization of a fluvastatin-releasing hydrogel delivery system to modulate hMSC differentiation and function for bone regeneration. *Biomaterials* , 2006 , 27 : 6102-6110.
- [ 15 ] Sonobe M , Hattori K , Tomita N , et al. Stimulatory effects of statins on bone marrow-derived mesenchymal stem cells. Study of a new therapeutic agent for fracture. *Biomed Mater Eng* , 2005 , 15 : 261-267.
- [ 16 ] Edwards CJ , Hart DJ , Spector TD. Oral statins and increased bone-mineral density in postmenopausal women. *Lancet* , 2000 , 355 : 2218-2219.
- [ 17 ] Wilkie D , Bowman B , Lyga A , et al. Cerivastatin increases cortical bone formation in OVX rats. *J Bone Miner Res* , 2000 , 15 : S549.
- [ 18 ] Oxlund H , Dalstra M , Andreassen TT , et al. Statin given perorally to adult rats increases cancellous bone mass and compressive strength. *Calcif Tissue Int* , 2001 , 69 : 299-304.
- [ 19 ] Jiang Y , Zhao J , Gutierrez G , et al. Effect of simvastatin on three-dimensional trabecular architecture of ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* , 2001 , 16 : S296.
- [ 20 ] Staal A , Frith JC , French MH , et al. The ability of statins to inhibit bone resorption is directly related to their inhibitory effect on HMG-CoA reductase activity. *J Bone Miner Res* , 2003 , 18 : 88-96.
- [ 21 ] Wang JW , Xu SW , Yang DS , et al. Locally applied simvastatin promotes fracture healing in ovariectomized rat. *Osteoporos Int* , 2007 , 18 : 1641-1650.
- [ 22 ] Sibel Serin Kılıçoğlu , Esra Erdemli. New addition to the statin's effect. *J Trauma* , 2007 , 63 : 187-191.
- [ 23 ] Maritz FJ , Conradie MM , Hulley PA , et al. Effect of statins on bone mineral density and bone histomorphometry in rodents. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* , 2001 , 21 : 1636-1641.
- [ 24 ] Yao W , Li CY , Farmer RW , et al. Simvastatin did not prevent bone loss in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* , 2001 , 16 : S294.
- [ 25 ] Skoglund B , Forslund C , Aspenberg P. Simvastatin improves fracture healing in mice. *J Bone Miner Res* , 2002 , 17 : 2004-2008.
- [ 26 ] Von Stechow D , Fish S , Yahalom D , et al. Does simvastatin stimulate bone formation *in vivo*? *BMC Musculoskelet Disord* , 2003 , 4 : 8.
- [ 27 ] Sugiyama T , Nakagawa T , Sato C , et al. Subcutaneous administration of lactone form of simvastatin stimulates ectopic osteoinduction by rhBMP-2. *Oral Dis* , 2007 , 13 : 228-233.
- [ 28 ] Saraf SK , Singh A , Garbyal RS , et al. Effect of simvastatin on fracture healing—an experimental study. *Indian J Exp Biol* , 2007 , 45 : 444-449.
- [ 29 ] Bauer DC , Sklarin PM , Stone KL , et al. Biochemical markers of bone turnover and prediction of hip bone loss in older women : the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* , 1999 , 14 : 1404-1410.
- [ 30 ] Wang PS , Solomon DH , Mogun H , et al. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA* , 2000 , 283 : 3211-3216.
- [ 31 ] Meier CR , Schlienger RG , Kraenzlin ME , et al. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA* , 2000 , 83 : 3205-3210.
- [ 32 ] Chung YS , Lee MD , Lee SK , et al. HMG-CoA reductase inhibitors increase BMD in type 2 diabetes mellitus patients. *J Clin Endocrinol Metab* , 2000 , 85 : 1137-1142.
- [ 33 ] Pedersen TR , Kjekshus J. Statin drugs and the risk of fracture : 4S Study group. *JAMA* , 2000 , 284 : 1921-1922.
- [ 34 ] Reid IR , Hague W , Emberson J , et al. Effect of pravastatin on frequency of fracture in the LIPID study : secondary analysis of a randomized controlled trial. Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease. *Lancet* , 2001 , 357 : 509-512.
- [ 35 ] Ray WA , Daugherty JR , Griffin MR. Lipid-lowering agents and the risk of hip fracture in a Medicaid population. *Inj Prev* , 2002 , 8 : 276-279.
- [ 36 ] Gurm HS , Hoogwerf B. The Heart Protection Study : high-risk patients benefit from statins , regardless of LDL-C level. *Cleve Clin J Med* , 2003 , 70 : 991-997.