

doi: 10.3897/bgcardio.29.e106477

## КАРДИОВАСКУЛАРЕН РИСК ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНА ОБСТРУКТИВНА БЕЛОДРОБНА БОЛЕСТ И МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ

С. Николаева<sup>1</sup>, А. Ангелов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Отделение по кардиология, МБАЛ Добрич АД – Добрич

<sup>2</sup>Първа кардиологична клиника, УМБАЛ „Св. Марина“, Медицински университет – Варна

## CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND METABOLIC SYNDROME

S. Nikolaeva<sup>1</sup>, A. Angelov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Cardiology department, MHAT Dobrich, Dobrich

<sup>2</sup>First cardiology clinic, UMHAT "Sveta Marina", Medical University – Varna

**Резюме.** Хроничната обструктивна белодробна болест е причина за заболяемост и смъртност в световен мащаб. Наличието на възпалителни маркери в циркуляцията, храчките и бронхоалвеоларната течност предполага, че системното възпаление е един от потенциалните механизми, отговорни както за обструктивната белодробна болест, така и за метаболитния синдром. Циркулиращите маркери на възпалението, от друга страна, са тези, за които е установено, че могат да предскажат и бъдещи сърдечно-съдовите събития. Една от основните причини за повишения кардиоваскуларен риск при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест и метаболитен синдром е хипергликемията. Тя индуцира оксидативен стрес и впоследствие микро- и макроvasкуларни усложнения. Настоящият обзор има за цел да проследи механизмите, чрез които метаболитният синдром оказва влияние върху дългосрочните резултати при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест и сърдечно-съдова патология.

**Ключови думи:** хронична обструктивна белодробна болест, метаболитен синдром, кардиоваскуларен риск

**Адрес за кореспонденция:** Д-р Симона Николаева, Кардиологично отделение, МБАЛ Добрич, ул. Панайот Хитов № 24, 9300 Добрич, e-mail: simona.nikolaeva91@abv.bg

**Abstract.** Chronic obstructive pulmonary disease is a cause of morbidity and mortality worldwide. The presence of inflammatory markers in circulation, sputum, and broncho-alveolar fluid suggest systemic inflammation is one of the potential mechanisms responsible for both chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome. Circulating markers of inflammation, on the other hand, are those that have been found to predict future cardiovascular events as well. One of the main causes of increased cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome is hyperglycemia. It induces oxidative stress and subsequently micro- and macrovascular complications. This review describes in details the various components of metabolic syndrome and its impact on long outcomes in chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular pathology

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, metabolic syndrome, cardiovascular risk

**Address for correspondence:** Simona Nikolaeva, MD, Cardiology department, MHAT Dobrich, 24 Panayot Hitov str., 9300 Dobrich, e-mail: simona.nikolaeva91@abv.bg

### ВЪВЕДЕНИЕ

Хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) е предотвратима и лечима болест, която се характеризира с ограничение на въздушния поток в дихателните пътища, което не е напълно обратимо, дори и след лечение. Тя е резултат от различни ком-

### INTRODUCTION

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a preventable and treatable disease that presents with airflow limitation in the airways that is not completely reversed, even after treatment. It results from various combinations of parenchymal damage (emphysema)

бинации на паренхимна увреда (емфизем) и фиксирана болест на малките дихателни пътища, варираща от гладкомускулна хипертрофия до фиброза [1]. По последни литературни данни при пациентите с ХОББ са описани 79 коморбидности, като от тях 12 влияят негативно върху преживяемостта [1]. Това са метаболитен синдром (МС), исхемичната болест на сърцето, предсърдно мъждене или трептене, сърдечната недостатъчност, карцином на белите дробове, хранопровода, панкреаса и на гърдата, белодробна фиброза, стомашна или дуоденална язва, чернодробна цироза, страх и тревожност [1]. Тези заболявания определят индекса на коморбидния риск, известен като ХОББ специфичен коморбиден тест. Той е специфичен предиктор на смърт както по причини, свързани с ХОББ, така и за причини извън ХОББ [1].

Метаболитният синдром е комбинация от рискови фактори, които се асоциират с развитието на атеросклеротични сърдечно-съдови заболявания и захарен диабет (ЗД) тип 2. Тези рискови фактори включват: централно затлъстяване, повишена кръвна глюкоза, хипертония и дислипидемия. Критериите за поставяне на диагнозата метаболитен синдром са: затлъстяване от абдоминален тип, повишена обиколка на талията (102 cm при мъже, 88 cm за жените) или индекс на телесната маса над 30 kg/m<sup>2</sup>; повишени нива на триглицериди (> 1.7 mmol/l); намалени нива на HDL (< 1.0 mmol/l за мъже и < 1.3 mmol/l за жени); повишено артериално налягане (сistolно над 130 mm Hg и диастолно над 85 mm Hg); отклонения в глюкозната хомеостаза (повишена гликемия на гладно, нарушен глюкозен толеранс при обременяване, ЗД тип 2 или прием на медикаменти за корекцията им) [2].

Традиционните рискови фактори за сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) като тютюнопушене, хипертония, дислипидемия и метаболитен синдром се срещат и при пациенти с ХОББ [3]. Редица проучвания съобщават за увредена белодробна функция при пациенти със ЗД без белодробно заболяване. Ключов патогенетичен механизъм е хипергликемията, водеща до индуциране на оксидативен стрес, последвано от микро- и макроаскуларни усложнения [4].

## ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

Честотата на метаболитния синдром в общата популация варира в отделните страни. Тя нараства със застаряването на населението [5]. Третото национално проучване за здравето и храненето в САЩ – NHANES III, съобщава за 40% заболяемост от метаболитен синдром при индивидите над 60-годишна възраст [6]. Метаболитният синдром е рисков фактор за сърдечно-съдова и обща заболяемост и

and fixed small airway disease ranging from smooth muscle hypertrophy to fibrosis. According to recent literature data, 79 comorbidities have been described in patients with COPD, of which 12 have a negative impact on survival [1]. These are - metabolic syndrome (MetS), ischemic heart disease, atrial fibrillation or flutter, heart failure, cancer of lung, esophagus, pancreas and breast, pulmonary fibrosis, gastric or duodenal ulcer, cirrhosis of the liver, fear and anxiety. These diseases determine disease-specific comorbidities index. It is a specific predictor of death from both COPD-related and non-COPD causes [1].

Metabolic syndrome (MetS) is defined by a cluster of interconnected risk factors that increase the risk of cardiovascular atherosclerotic diseases and diabetes mellitus type 2. These risk factors include: central obesity, elevated blood glucose, hypertension, and dyslipidemia. The criteria for diagnosing metabolic syndrome are: abdominal obesity, increased waist circumference (102 cm for men, 88 cm for women) or body mass index over 30 kg/m<sup>2</sup>; elevated triglyceride levels (> 1.7 mmol/l); reduced HDL levels (< 1.0 mmol/l for men and < 1.3 mmol/l for women); increased arterial pressure (systolic over 130 mmHg and diastolic over 85 mmHg); deviations in glucose homeostasis (increased fasting glycemia, impaired glucose tolerance during exercise, diabetes type 2 or taking medication for their correction) [2].

Traditional cardiovascular disease (CVD) risk factors such as smoking, hypertension, dyslipidemia, and metabolic syndrome are also found in patients with COPD [3]. A number of studies have reported impaired lung function in diabetic patients without lung disease. A key pathogenetic mechanism is hyperglycemia leading to the induction of oxidative stress followed by micro- and macrovascular complications [4].

## EPIDEMIOLOGY

The incidence of metabolic syndrome in the general population varies between countries. It increases with the aging of the population [5]. The third US National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES III reported a 40% incidence of metabolic syndrome in individuals over 60 years of age [6]. Metabolic syndrome is a risk factor for cardiovascular and general morbid-

смъртност при пациенти с ХОББ [3, 7]. Епидемиологично проучване, проведено в България сред 3596 пациенти с ХОББ, намира честота на метаболитния синдром от 13,8% [8]. Те имат и двукратно по-висока смъртност (HR 2.25; 95% CI 1.28-3.95) за период от две години в сравнение с тези без придружаващ метаболитен синдром [9]. Същото проучване показва, че при случаите с наличие на ЗД тип 2 или МС честотата на коронарната болест е била 82,7%, на сърдечната недостатъчност – 83,1%, и съответно на артериалната хипертония – 100%. При болни с ХОББ, но без метаболитен синдром или захарен диабет тип 2 честотата на ССЗ е била значимо пониска [8]. Това се потвърждава и от данните на мащабно мултицентрово проспективно проучване при 20 292 лица на възраст над 45 години с ХОББ, които са наблюдавани за период от пет години [9]. Две студии на Baker и Chakrabarti доказват, че хипергликемията при хоспитализация е свързана с увеличена смъртност при лицата с белодробна обструкция [10, 11]. Друго проучване при болни с ХОББ потвърждава ЗД като независим рисков фактор за три месечната смъртност след дехоспитализация [12].

### ПАТОГЕНЕТИЧНИ МЕХАНИЗМИ

Механизмите, които обуславят повишен кардиоваскуларен риск при пациенти с ХОББ и МС, включват дислипидемия, хипергликемия, оксидативен стрес, хронично възпаление, затлъстяване, намалената физическа активност и тютюнопушене [13, 14]. Метаболитният синдром и ЗД тип 2 са свързани с влошаване на белодробните показатели [13, 14]. Причините за това включват повишено системно възпаление, увреждане на кръвоносните съдове и абдоминално затлъстяване [14].

Редица проучвания доказват, че метаболитният синдром е свързан с хронично възпаление на бялата мастна тъкан в абдоминалната област, имащо пряко отношение към развитие на ХОББ и сърдечно-съдови усложнения [15]. Факторите на системното възпаление при метаболитен синдром и ХОББ са: тумор-некротизиращ фактор-алфа (TNF-а), интерлевкини-6 и -8, и CRP, продуцирани от макрофагите и адипоцитите [15].

Лептинът и адипонектинът се продуцират от адипоцитите в абдоминалната мастна тъкан. Серумните им нива корелират с индекса на телесна маса, показвайки позитивна корелация за лептина и обратна такава за адипонектина [16]. При наднормено тегло и затлъстяване е повишено серумното ниво на лептин, а на адипонектина е намалено. При кахексия се наблюдава нисък лептин и повишен адипонектин. Адипонектинът е антиинфламаторна молекула, потискаща продукцията на TNF-а, интер-

ity and mortality in patients with COPD [3,7]. An epidemiological study conducted in Bulgaria among 3596 patients with COPD found a prevalence of metabolic syndrome at 13.8% [8]. They also had two-fold higher mortality (HR 2.25; 95% CI 1.28–3.95) over a two-year period compared to those without concomitant metabolic syndrome [9]. The same study showed that in cases with type 2 DM or MetS, the frequency of coronary disease was 82.7%, of heart failure – 83.1% and, respectively, of arterial hypertension 100%. In patients with COPD but without metabolic syndrome or type 2 diabetes mellitus, the incidence of CVD was significantly lower [8]. This is also confirmed by the data of a large-scale multicenter prospective study in 20,292 individuals over 45 years of age with COPD who were followed for a period of five years [9]. Two studies by Baker and Chakrabarti demonstrated that hyperglycemia during hospitalization was associated with increased mortality in individuals with pulmonary obstruction [10, 11]. Another study in patients with COPD confirmed DM as an independent risk factor for three-month mortality after dehospitalisation [12].

### PATHOGENETIC MECHANISMS

Mechanisms that cause increased cardiovascular risk in patients with COPD and MetS include dyslipidemia, hyperglycemia, oxidative stress, chronic inflammation, obesity, reduced physical activity, and smoking [13, 14]. Metabolic syndrome and type 2 DM are independently associated with restrictive pattern of impaired pulmonary function [13, 14]. The basis for this include increased systemic inflammation, vascular damage, and abdominal obesity [14].

Several studies prove that the metabolic syndrome is associated with chronic inflammation of the white adipose tissue in the abdominal area, having a direct relationship to the development of COPD and cardiovascular complications [15]. Factors of systemic inflammation in metabolic syndrome and COPD: tumor necrosis factor-alpha (TNF-a), interleukins 6 and 8, and CRP produced by macrophages and adipocytes [15].

Leptin and adiponectin are produced by adipocytes in adipose tissue. Their serum levels correlate with body mass index, showing positive feedback for leptin and a negative for adiponectin [16]. In most obese subjects, leptin levels are high and those of adiponectin are low. In cachexia they are opposite. Adiponectin is an anti-inflammatory molecule which suppress the production of TNF-a, interleukin-6, C-reactive protein (CRP) and

левкин-6, С-реактивен протеин (CRP) и лептин [17, 18]. Адипонектинът потиска възпалителните процеси, свързани с атеросклерозата, чрез инхибиране на експресията на цитокини и адхезионни молекули в съдовите ендотелни клетки и макрофаги. Колкото по-високо е съдържанието на хормона, секретирани от мастните клетки, толкова по-нисък е кардиоваскуларният риск [17]. При емфизем и кахексия нивото на адипонектин е повишено, а при хроничен бронхит със затлъстяване е намалено, заедно с повишение на лептина [17]. Установени са повишени нива на TNF- $\alpha$  и интерлевкин-6 при всички пациенти с ХОББ [13]. Тумор-некротизиращият фактор-алфа е маркер за системно възпаление, който се асоциира с тежестта на болестта при пациентите с ХОББ, като нивата му са повишени при тежко и много тежко заболяване [3]. Той участва в метаболизма чрез директно действие върху инсулиновите сигнали или понижаване регулацията на гените, отговорни за инсулиновата секреция. Тумор-некротизиращият фактор-алфа повишава нивата на свободните мастни киселини чрез липолизата като по този начин индуцира инсулинова резистентност [19, 20]. Резистентността е ключов патогенетичен фактор за развитие на МС и ЗД тип 2. Инсулиновата резистентност е свързана с нарушения в хемореологията, изразяващи се с повишение на фибриногена и фибринолитичните фактори [8]. Редица проучвания доказва връзката между инсулиновата резистентност и системното хронично възпаление при лица с метаболитен синдром и ЗД тип 2 [13, 21, 22].

Механизмите, чрез които системното възпаление играе роля за развитието на ССЗ, са комплексни и имат основна роля за руптурата на атеросклеротичната плака. Проучване доказва, че ранните атеросклеротични плаки в каротидните артерии са по-често срещани при пациенти с ХОББ в сравнение с контроли [23]. Локалните инфламаторни процеси водят до формирането на атероми и играят ключова роля в развитието и руптурата на атероматозната плака. Циркулиращите маркери на възпалението, от друга страна, са тези, за които е установено, че могат да предскажат бъдещи сърдечно-съдови събития [24]. Важен предиктор за ССЗ е С-реактивният протеин (CRP). Той е острофазов плазмен протеин, продуциран в отговор на остри инфекции, увреждания или възпалителни промени [24].

Множество проучвания при пациенти с ХОББ показват, че системното възпаление, измерено основно чрез повишение на CRP, е по-тежко във всички стадии на тежест по GOLD класификацията [1]. В България при изследване на 183 пациенти с ХОББ е доказано, че нивата на CRP са сигнификантно по-високи при лицата с придружаващ МС [25].

Дългогодишният ЗД влошава алвеоларно-капиллярната бариера особено при пациенти с микро-

leptin [17, 18]. Adiponectin reduces the inflammatory processes associated with atherosclerosis by inhibiting the expression of cytokines and adhesion molecules in vascular endothelial cells and macrophages. The higher the content of the hormone secreted by fat cells, the lower the cardiovascular risk [17]. Serum level of adiponectin is increase in emphysema and cachexia, and it is decreased in chronic bronchitis with obesity, while the leptin is increase [17]. All patients with COPD have elevated levels of TNF- $\alpha$  and interleukin-6 [13]. Tumor necrosis factor- $\alpha$  is a marker of systemic inflammation and its levels in COPD patients are correlate with severity of the disease [3]. It participates in metabolism by directly acting on insulin signals or down-regulating the genes responsible for insulin secretion. Tumor necrosis factor alpha induce insulin resistance through lipolysis [19, 20]. The resistance is a key pathogenetic factor for the development of MetS and DM type 2. Insulin resistance is associated with disorders in hemorheology, expressed by an increase in fibrinogen and fibrinolytic factors [8]. A number of studies have demonstrated the association between insulin resistance and systemic chronic inflammation in individuals with metabolic syndrome and type 2 DM [13, 21, 22].

Systemic inflammation have a central role in the development of atherosclerotic plaque and its rupture induce CVD. A study demonstrated that vulnerable atherosclerotic plaques in carotid arteries were more common in COPD patients compared to controls [23]. Local inflammatory processes lead to the formation of atheroma and play a key role in the development and rupture of the atheromatous plaque. Circulating markers of inflammation, on the other hand, are those that have been found to predict future cardiovascular events [24]. An important predictor of CVD is C-reactive protein. It is an acute plasma protein that increases up in acute infections, injuries, or inflammatory changes [24].

Many studies in COPD patients have shown that systemic inflammation, primarily measured by elevated CRP, is more severe in all stages of severity of the disease according to the GOLD classification [1]. A study of 183 patients with COPD in Bulgaria, demonstrate that CRP levels were significantly higher in patients with MetS [25].

Long-standing DM is associate with impair the alveolar-capillary barrier, especially in patients with micro-



васкуларни усложнения [26, 27, 28]. Микроваскуларната увреда допринася за задебеляване на базалната ламина на ендотела в белите дробове [29]. Това води до промяна в парциалните налягания на кръвните газове и в дифузионния капацитет на белия дроб [30]. Няколко студии съобщават за нарушен дифузионен капацитет и за намаление на белодробните обеми [9, 31, 32, 33, 34]. Влошеният газообмен индуцира екзацербация на ХОББ [30].

Walter и сътр. изследват връзката между кръвнозахарното ниво на гладно и белодробната функция [35]. Те използват данни от кохорта потомци на участниците във Фрамингамското изследване и установяват, че форсирният експираторен обем за една секунда (ФЕО1) и форсираният витален капацитет (ФВК) са намалени при диабетици, като тази тенденция е по-изразена при настоящи пушачи, отколкото при непушачи. Ако не се отчита тютюнопушенето като етиологичен фактор, спадът на ФЕО1 е пропорционален на нарастването на кръвнозахарното ниво на гладно [35].

Хипергликемията е свързана със значително повишаване на смъртността при пациенти хоспитализирани с остър коронарен синдром [36]. Механизмите, които свързват хипергликемията със ССЗ, включват образуването на продукти на неензимното гликиране, свободни радикали и др. [37]. Освен че имат директен увреждащ ефект върху ендотелните клетки, свободните радикали окисляват и продуктите на неензимното гликиране, потенцирайки по този начин атерогенността им. Гликираният колаген тип I и тип IV инхибира нормалното образуване на междуклетъчно вещество и кръсотосаното свързване на молекулите, при което се понижава нормалната еластичност на артериите. Гликираните молекули от матрикса взаимодействат с мононуклеарните клетки и макромолекулите като LDL холестерола и действат като оксидази. Супероксидното генериране е придружено от увредено образуване на азотен окис (NO) посредством ендотелната NO-синтетаза. Образуван в големи количества, NO има токсично действие. При излишък на супероксидни радикали в клетката те образуват с NO траен пероксинитратен анион, който уврежда ДНК и активира липидната пероксидация, потенцирайки метаболизма на арахидоновата киселина. Пероксинитратният анион стимулира натрупването на калциеви йони в митохондриите, като по този начин нарушава процесите на тъканно дишане и окислително фосфорилиране. В резултат на това се развива остра ендотелна дисфункция [38]. Повишаването на кръвната глюкоза при хоспитализация (> 7 mmol/L) е свързано с увеличена смъртност при неинвазивна вентилация (34% срещу 2%) [11].

Друг патолофизиологичен процес за повишен кардиоваскуларния риск при пациенти с ХОББ и МС

vascular complications [26, 27, 28]. Microvascular injury contributes to thickening of the basal lamina of the endothelium in the lungs [29]. This leads to a change in the partial pressures of blood gases and in the diffusion capacity of the lung [30]. Several studies have reported impaired diffusion capacity and reduced lung volumes [9, 31, 32, 33, 34]. Impaired gas exchange induces exacerbation of COPD [30].

Walter et al. investigated the relationship between blood glucose level and lung function [35]. They used data from a cohort of participants in the Framingham Study. They found that forced expiratory volume in one second (FEO1) and forced vital capacity (FVC) were reduced in diabetics, with this trend more pronounced in current smokers than in nonsmokers. The decrease in FEO1 is proportional to the increase in fasting blood sugar level [35].

Hyperglycemia is associated with a significant increase in mortality in patients hospitalized with acute coronary syndrome [36]. The mechanisms that link hyperglycemia with CVD include the formation of non-enzymatic glycation products, free radicals, etc. [37]. Besides having a direct damaging effect on endothelial cells, free radicals also oxidize non-enzymatic glycation products, thus potentiating their atherogenicity. Glycated type I and type IV collagen inhibits the normal formation of intercellular substance and the cross-linking of molecules, which reduces the normal elasticity of arteries. Glycated matrix molecules interact with mononuclear cells and macromolecules such as LDL-cholesterol and act as oxidases. Superoxide generation is accompanied by impaired formation of nitric oxide (NO) by endothelial NO-synthetase. Formed in large quantities, NO has a toxic effect. With an excess of superoxide radicals in the cell, they form with NO a permanent peroxy-nitrate anion that damages DNA and activates lipid peroxidation, potentiating the metabolism of arachidonic acid. The peroxy-nitrate anion stimulates the accumulation of calcium ions in the mitochondria, thereby disrupting the processes of tissue respiration and oxidative phosphorylation. As a result, acute endothelial dysfunction develops [38]. Elevated blood glucose on hospitalization (> 7mmol/L) was associated with increased mortality with noninvasive ventilation (34% vs. 2%) [11].

Oxidative stress is another pathophysiological process that could increased cardiovascular risk in

е оксидативният стрес [39]. Той е свързан преди всичко с хипоксията и хроничното системно възпаление. Оксидативният стрес заема ключова роля в развитието на съдови усложнения и атеросклероза, респективно асоциирани с висок риск от смъртност [39]. Повишените му нива са в следствие на тютюнопушене и ендогенна продукция на оксиданти както в стабилно състояние, така и по време на екзацербация на ХОББ [40]. Патогенезата на този механизъм е свързана с увеличаване на нивата на проинфламаторните цитокини, с инсулиновата резистентност и с хиперинсулинемията [41]. Това предизвиква повишена продукция на реактивни кислородни радикали, които причиняват тъканно увреждане [32, 42]. Повишеното производство на клетъчни адхезионни молекули води до пролиферация на съдови гладкомускулни клетки, апоптоза на ендотела, липидна пероксидация и деструкция на еластина [43]. Системното възпаление води до апоптоза на миоцитите, намален контрактилитет, повишаване на атерогенезата и в следствие увеличен риск от коронарни инциденти [44]. Друг механизъм на хипергликемията са повишените нива на калциево-зависимите протеази. Те увеличават експресията на клетъчните адхезионни молекули, взаимодействието на левкоцитите с ендотела и риска от тромбобразуване [44].

Тромбоцитната агрегация при пациенти с метаболитен синдром също е променена. Тя е по-силно изразена поради по-висока експресия на P-селектин – адхезионна молекула, отговорна за образуване на неутрофилно-тромбоцитни комплекси. Разпределението на тази адхезионна молекула е увеличено при наличие на метаболитен синдром и води до ускорен клетъчен кръговрат и повишен процент на незрели тромбоцити. Това обуславя липсата на терапевтичен ефект на ацетилсалициловата киселина за първична профилактика на сърдечно-съдови заболявания при пациенти с метаболитен синдром [45]. Предизвиканите от хипергликемията патобиохимични механизми водят до ендотелна дисфункция. Това задълбочава исхемията, води до хипертрофия, намалена релаксация и микроциркулаторна дисфункция [40].

## ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Профилактиката на кардиоваскуларния риск при пациенти с ХОББ и метаболитен синдром се състои в отстраняване на общите рисковите фактори чрез диета, физическа активност, спиране на тютюнопушенето, редукция на тегло, лечение на артериалната хипертония и дислипидемия [46]. Препоръчва се понижаване на теглото с приблизително 0.5 kg седмично при обездетни пациенти с добре балансирана диета с калориен дефицит между 500-

patients with COPD and MetS [39]. It is primarily associated with hypoxia and chronic systemic inflammation. Oxidative stress plays a key role in the development of vascular complications and atherosclerosis and it is associated with a high risk of mortality [39]. Its increased levels are a consequence of smoking and endogenous production of oxidants both in steady state and during COPD exacerbation [40]. The pathogenesis of this mechanism is associated with an increase in the levels of proinflammatory cytokines, insulin resistance and hyperinsulinemia [41]. This causes increased production of reactive oxygen radicals and tissue damage [32, 42]. Excessive molecules adhesion production causes vascular smooth muscle cell proliferation, endothelial apoptosis, lipid peroxidation and elastin destruction [43]. Systemic inflammation leads to myocyte apoptosis, reduced contractility, increased atherogenesis, and subsequently increased risk of coronary events [44].

Another mechanism of hyperglycemia is increased levels of calcium-dependent proteases. They increase the expression of cell adhesion molecules, the interaction of leukocytes with the endothelium which increased risk of thrombus formation [44].

Platelet aggregation in patients with metabolic syndrome is also altered. It is more pronounced due to a higher expression of P-selectin – an adhesion molecule responsible for the formation of neutrophil-platelet complexes. The distribution of this adhesion molecule is increased in the presence of metabolic syndrome. This leads to accelerated cell cycle and an increased percentage of immature platelets. This is the reason for absence of therapeutic effect of acetylsalicylic acid for primary prevention of cardiovascular diseases in patients with metabolic syndrome [45]. Hyperglycemia-induced pathobiochemical mechanisms lead to endothelial dysfunction. This exacerbates ischemia, leads to hypertrophy, decreased relaxation, and microcirculatory dysfunction [40].

## TREATMENT AND PREVENTION

Prevention of cardiovascular risk in patients with COPD and metabolic syndrome consists of eliminating common risk factors through diet, physical activity, smoking cessation, weight reduction, treatment of arterial hypertension and dyslipidemia [46]. It is recommended to lose approximately 0.5 kg a week with a well-balanced diet which reduces

600 калории дневно. При болни с предиабет и obezитет се препоръчва седмична редуция на теглото с 5-7%, а при тези със ЗД тип 2 с 15% [2]. Доказано е, че намалението на телесното тегло с 5 до 10% води до значимо подобряване на инсулиновата резистентност и двукратно намаление на коморбидния риск при лица с ХОББ, което е свързано с благоприятен ефект върху системното възпаление, глюкозния и мастния метаболизъм [47, 48].

Освен правилен хранителен режим е необходима е достатъчна физическа активност. Препоръчват се по 150 минути умерено аеробно физическо натоварване седмично [49]. Преустановяване на тютюнопушенето е другата важна стъпка за редуция на кардиоваскуларния риск при пациентите с ХОББ и МС [49].

Поддържането на нормални или близки до нормалните гликемични нива е важно за намаляване на смъртността и заболяемостта чрез положителното въздействие върху микроваскуларните увреждания като ретинопатия, нефропатия, невропатия. Тримесечната прогноза след миокарден инфаркт при инсулинов гликемичен контрол увеличава преживяемостта [46].

С оглед подобряване на инсулиновата чувствителност, корекцията на метаболитните нарушения и нормализиране на наднорменото тегло приложение намират на първо място препаратите от групата на метформина [50]. Те са показани не само при ЗД, но и при пациенти с obezитет и данни за предиабет. Приложение намират също алфаглюкозидазните инхибитори, най-често в комбинация с метформин, когато ефектът от последния е незадоволителен. Въпреки това едновременната употреба на метформин и глибенкламид трябва да се избягва [51]. Препаратите, увеличаващи инсулиновата чувствителност, могат да намалят честотата на остър коронарен синдром и да протектират миокарда. Съществуват данни, че метформинът намалява честотата на миокардния инфаркт и смъртността след перкутанна коронарна интервенция [52, 53].

При тежко болни пациенти с хипергликемия (кръвна захар > 10 mmol/l) се препоръчва приложението на инсулин до достигане на прицелни стойности 7.8-10 mmol/l. При останалите пациенти е приета подкожната апликация на инсулин (базален, прандиален и допълнителен за корекция) с таргетни нива на гликемия на гладно < 7.8 mmol/l и случайна кръвна захар < 10 mmol/l. Необходимо е продължително глюкозно мониториране, преоценка на инсулиновия режим при спад на гликемията под 5.6 mmol/l с цел предотвратяване на хипогликемия (кръвна захар < 3.9 mmol/l) [54].

В проучвания, сравняващи ползата от бигваниди и/или тиазолидиндиони с инсулин и/или сулфу-

the daily caloric intake by 500-600. In patients with obesity and pre-diabetes, the treatment goal should be a weight loss of at least 5-7%. In patients with obesity and diabetes, the treatment goal should be a weight loss of at least 2-15% [2]. It is well documented that weight reduction with 5 to 10% lead to a significant improvement in insulin resistance and a twice reduction in comorbid risk in individuals with COPD, which is associated with beneficial effects on systemic inflammation, glucose and fat metabolism [47, 48]. Alongside the dietary intervention, it is recommended to increase the physical activity. At least 150 min of moderate-intensity aerobic physical activity weekly it is recommended [49].

Smoking cessation is the other important step to reduce cardiovascular risk in patients with COPD and MetS [49]. Maintaining normal or near-normal glycemic levels is important for reducing mortality and morbidity through the positive impact on microvascular damage such as retinopathy, nephropathy, neuropathy. Insulin glycemic control after myocardial infarction increases survival rate [46].

An insulin-sensitizing agent, such as metformin, is typically used to improving insulin sensitivity, correcting metabolic disorders and normalizing excess weight [50]. They are indicated not only in DM, but also in patients with obesity and evidence of prediabetes. AlphaglucoSIDase inhibitors most often in combination with metformin, are also used especially when the effect is not enough. However, concomitant use of metformin and glibenclamide should be avoided [51]. Medication that increase insulin sensitivity can reduce the incidence of acute coronary syndrome and protect the myocardium. There is evidence that metformin reduces the incidence of myocardial infarction and mortality after percutaneous coronary intervention [52, 53].

In patients with severe hyperglycemia levels (glucose > 10 mmol/l) the administration of insulin is recommended until target values of 7.8-10 mmol/l are reached. In other patients, the subcutaneous application of insulin (basal, prandial and additional for correction) was accepted with target levels of fasting glycemia < 7.8 mmol/l and random blood sugar < 10 mmol/l. Long-term glucose monitoring, re-evaluation of the insulin regime is necessary when the glycemia drops below 5.6 mmol/l in order to prevent hypoglycemia (blood sugar < 3.9 mmol/l) [54].

In studies comparing the benefit of biguanides and/or thiazolidinediones with insulin and/or sulfonylureas



рейните препарати като хипогликемична терапия след остър коронарен синдром, е установен по-голяма честота на миокарден инфаркт и рецидиви на исхемия при групата на инсулинова терапия [18]. При започване на инсулиново лечение и хиперинсулинизация се обсъжда ефектът на задръжката на течности върху нестабилните плаки. В отделни проучвания е регистрирана повишена честота на сърдечно- и мозъчносъдови събития, но без влияние върху смъртността [53].

Нормогликемията, а не инсулинът осигурява запазване на ендотелната функция, като осигурява баланс в освобождаването на азотен окис по различни механизми (чрез NO-синтетазата, нейния инхибитор и субстрат). Прилагането на сулфанилурейни медикаменти (Glimeperide – ACCORD; Gliclazide – ADVANCE) води до хипогликемични състояния, които настъпват при по-високи нива на кръвната захар. Пациентите на такова лечение обаче са изложени на по-малък риск от появата на тежки хипогликемии и свързаните с тях усложнения в сравнение с тези на инсулинолечение [43]. Невъзможността да се предотвратят хипогликемичните епизоди опорочава ползата от интензивната инсулинова терапия. Ето защо съвременните терапевтични стратегии са насочени към нов клас медикаменти – глюкагонподобни пептиди-1 (GLP-1) и дипептидил пептидаза-4 (DPP-4) инхибитори [1].

Ретроспективно проучване при 2982 пациенти, проведено в Националния здравен институт в Тайван установява, че при пациентите с ХОББ дислипидемията се асоциира с 36% повишаване на смъртността [55]. Статините при пациенти с остър коронарен синдром са показани дори при нормални нива на LDL холестерола. Те имат противовъзпалителен ефект – инхибират действието на CD4+ CD28 (null) Т-клетки и намаляват нивото на CRP. Освен това активират Kruppel-like factor 2 – ендегенен антикоагулант, като понижават риска от венозен тромбоемболизъм [56]. Проучването JUPITER доказва, че пациентите с повишени нива на CRP, които не отговарят на критериите за висок сърдечно-съдов риск по Framingham и SCORE, са с повишен СС риск и статиновата терапия води до относително му намаляване [57]. Метаанализ на 26 рандомизирани проучвания показва, че понижаване на LDL холестерола с 1,0 mmol/l води до 24% понижаване на кардиоваскуларния риск [58].

Всички тези изследвания разкриват, че дислипидемията играе важна роля в патогенезата както на ССЗ, така и на ХОББ. Контролът на дислипидемията понижавя кардиоваскуларния риск и подобрява прогнозата при пациенти с ХОББ.

**В заключение**, наличието на ЗД тип 2 и МС при пациенти с ХОББ е свързано с увеличена смърт-

medication as hypoglycemic therapy after acute coronary syndrome, in the insulin therapy group a higher number of myocardial infarction and ischemia recurrences was found [18]. When initiating insulin treatment and hyperinsulinization, the effect of fluid retention on unstable plaques is discussed. In separate studies, an increased incidence of cardiovascular and cerebrovascular events was reported, but without an effect on mortality [53].

Normoglycemia, not insulin, ensures preservation of endothelial function by providing a balance in the release of nitric oxide by different mechanisms (through NO-synthetase, its inhibitor and substrate). The administration of sulfonylurea medications (Glimeperide – ACCORD; Gliclazide – ADVANCE) leads to hypoglycemic conditions that occur with higher blood sugar levels. However, patients on such treatment are at a lower risk of developing severe hypoglycemia and associated complications compared to those on insulin [43]. Failure to prevent hypoglycemic episodes undermines the benefit of intensive insulin therapy. Therefore, modern therapeutic strategies are aimed at a new class of drugs – glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors [1].

A retrospective study of 2982 patients conducted at the National Institute of Health in Taiwan found that dyslipidemia was associated with a 36% increase in mortality in patients with COPD [14]. Statins are indicated even with normal LDL-cholesterol levels in patients with acute coronary syndrome. They have an anti-inflammatory effect – they inhibit the action of CD4+CD28 null and reduce the level of CRP. They also activate Kruppel-like factor 2 – an endogenous anticoagulant, lowering the risk of venous thromboembolism [56]. The JUPITER trial demonstrated that patients with elevated CRP levels who did not meet Framingham and SCORE high cardiovascular risk criteria, have benefit of statin therapy [57]. A meta-analysis of 26 randomized trials showed that lowering LDL-cholesterol by 1.0 mmol/l lead to a 24% reduction in cardiovascular risk [58].

All these studies indicate that dyslipidemia plays an important role in the pathogenesis of both CVD and COPD. Control of dyslipidemia lowers cardiovascular risk and improves prognosis in patients with COPD.

**In conclusion**, the presence of type 2 DM and MetS in patients with COPD is associated with increased



ност, влошена белодробна функция, увеличена честота на екзацербациите и повишен кардиоваскуларен риск. Механизмите за тези взаимодействия включват повишено системно възпаление, инсулинова резистентност (вкл. хипергликемия и увреждане на съдовете), затлъстяване и хипоксия. Промяна в двигателната активност, пълноценното хранене и фармакотерапията при пациенти с ХОББ и ЗД или МС имат потенциал да подобрят прогнозата, като намалят инсулиновата резистентност и сърдечно-съдовия риск и подобрят качеството на живот.

---

*Не е деклариран конфликт на интереси*

### Библиография/ References

1. Divo M, Cote C, de Torres J, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186: 155-161;
2. Dobrowolski P, Prejbisz A, Kuryłowicz A, et al. Metabolic syndrome – a new definition and management guidelines: A joint position paper by the Polish Society of Hypertension, Polish Society for the Treatment of Obesity, Polish Lipid Association, Polish Association for Study of Liver, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Lifestyle Medicine, Division of Prevention and Epidemiology Polish Cardiac Society, "Club 30" Polish Cardiac Society, and Division of Metabolic and Bariatric Surgery Society of Polish Surgeons. *Arch Med Sci.* 2022; 18(5): 1133-1156.
3. MacNee W. Systemic Inflammatory biomarkers and comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Med.* 2013; 45(3): 291-300
4. Ladiena A, Sampaio R, Hita M, et al. Prognostic value of endothelial dysfunction in type 1 diabetes mellitus. *World journal of diabetes.* 2014; 5(5): 601: 605;
5. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N. Engl. J. Med.,* 2010; 363:1410-1418.
6. Wei W, Kim Y, Boudreau N. Association of smoking with serum and dietary levels of antioxidants in adults: NHANES III, 1988-1994. *Am J Public Health,* 2001; 91: 258-264
7. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic Syndrome and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis. *The American Journal of Medicine* 2006; 119(10): 812-819
8. Pavlov P, Ivanov Y, Glogovska P, et al. Metabolic syndrome in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Peer J* 2015; 3: e1068
9. Lindberg A, Larsson L, Rönmark E. Co-morbidity in Mild-to-Moderate COPD: Comparison to Normal and Restrictive Lung Function, COPD: *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2011, 8: 6, 421-428
10. Baker E, Janaway C, Philips B, et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006; 61: 284-289.
11. Chakrabarti B, Angus R, Agarwal S, et al. Hyperglycaemia as a predictor of outcome during non-invasive ventilation in decompensated COPD. *Thorax* 2009; 64: 857-862.
12. Nayci S, Ozgur E, Ozge C, et al. The impact of comorbidities on the short-term serious health outcomes in hospitalized COPD patients due to exacerbation. *Eur Respir J* 2013; 42.

mortality, impaired lung function, increased frequency of exacerbations, and increased cardiovascular risk. Mechanisms for these interactions include increased systemic inflammation, insulin resistance (including hyperglycemia and vascular damage), obesity, and hypoxia. Modification of physical activity, nutrition and pharmacotherapy in patients with COPD and DM or MetS have the potential to improve prognosis by reducing insulin resistance and cardiovascular risk and improving quality of life.

---

*No conflict of interest was declared*

13. Leone N, Courbon D, Thomas F. Lung Function Impairment and Metabolic Syndrome. The Critical Role of Abdominal Obesity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 15; 179 (6): 509-516.
14. Lin W, Yao C, Wang H, et al. Impaired lung function is associated with obesity and metabolic syndrome in adults. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:1654-1661.
15. Baffi C, Wood L, Winnica D, et al. Metabolic syndrome and the lung. *Chest.* 2016 Jun; 149 (6): 1525-34
16. Lissard A, Almeras N, Turcotte H, et al. Adiposity and pulmonary function: relationship with body fat distribution and systemic inflammation. *Clin Invest Med* 2011; 34: E64–E70
17. Abke S, Neumeier M, Weigert J. Adiponectin-induced secretion of interleukin-6 (IL-6), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1, CCL2) and interleukin-8 (IL-8, CXCL8) is impaired in monocytes from patients with type I diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2006 Aug 30; 5:17
18. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: Blood glucose concentration and outcome of critical illness: The impact of diabetes. *Care Med.,* 2008; 36: 2249-2255.
19. Bayliss E, Blatchford P, Newcomer S, et al. The effect of incident cancer, depression and pulmonary disease exacerbations on type 2 diabetes control. *J Gen Intern Med* 2011; 26: 575-581.
20. Boulbou M, Gourgoulanis K, Petinaki E, et al. Pulmonary function and circulating adhesion molecules in patients with diabetes mellitus. *Can Respir J* 2003;10: 259-264.
21. Franssen F, O'Donnell D, Goossens G, et al. Obesity and the lung: 5. Obesity and COPD. *Thorax.* 2008; 63(12):1110-1117.
22. Poulain M, Doucet M, Major G, et al. The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. *CMAJ.* 2006; 25;174 (9):1293-1299.
23. Lanhouse L, van den Bouwhuijsen Q, Loth D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and lipid core carotid artery plaques in the elderly: The Rotterdam Study. *Am J Respir Crit Med* 2012; 187(1): 58-64.
24. Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99: 237-242
25. Stratev V, Petev S, Galcheva M. The metabolic syndrome (MetS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and its association with airway obstruction. *Eur Respir J* 2012; 40(Suppl. 56):P223.
26. Guvener N, Tutuncu N, Akcay S, et al. Alveolar gas exchange in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J* 2003; 50: 663-667.

27. Ridker P, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the predictor of first cardiovascular events. *N. Engl. J. Med* 2002; 347: 1557-1556
28. Saler T, Cakmak G, Saglam Z, et al. The assessment of pulmonary diffusing capacity in diabetes mellitus with regard to microalbuminuria. *Intern Med* 2009; 48: 1939-1943.
29. Weynand B, Jonckheere A, Frans A, et al. Diabetes mellitus induces a thickening of the pulmonary basal lamina. *Respiration* 1999; 66:12-13.
30. Cazzola M, Calzetta L, Rogliani P, et al. High glucose enhances responsiveness of human airways smooth muscle via the Rho/ROCK pathway. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2012; 47: 509-516.
31. Incalzi R, Fuso L, Giordano A, et al. Neuroadrenergic Denervation of the Lung in Type I Diabetes Mellitus Complicated by Autonomic Neuropathy. *Chest* 2002; 121: 443-451.
32. Maccioni F, Colebatch H. Lung volume and distensibility in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1253-1256.
33. Nishimura M, Miyamoto K, Suzuki A., et al. Ventilatory and heart rate responses to hypoxia and hypercapnia in patients with diabetes mellitus. *Thorax* 1989; 44: 251-257.
34. Wanke T, Formanek D, Auinger M, et al. Inspiratory muscle performance and pulmonary function changes in insulin dependent diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 97-100.
35. Walter R, Beiser A, Givelber R, et al. Association between glycemic state and lung function: the Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167: 911 – 916.
36. Esposito K, Nappo F, Marfella R, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation*. 2002;15;106 (16): 2067-72.
37. De Ferranti S, De Boer I, Fonseca V. et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation*. 2014; 130 (13):1110-1130
38. Schnell O, Cappuccio F, Genovese S, et al. Type 1 diabetes and cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2013; 12: 156.
39. Mori H, Okubo M, Okamura M, et al. Abnormalities of pulmonary function in patients with non-insulindependent diabetes mellitus. *Intern Med* 1992; 31:189-93.
40. Wedzicha J, Seemungal T, MacCallum P, et al. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemot*. 2000; 84 (2): 210-215
41. Zefanadis C. Pro-inflammatory cytokines in acute coronary syndromes: from bench to bedside. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2006 Aug;17(4):225-233.
42. Стратев В, Петев Й, Пенева М, Антиоксидантна защита и затлъстяване при пациенти с ХОББ и метаболитни нарушения. Пети национален конгрес на БДББ, 5-8 юни, Сборник резюмета, София, 2014, 78 с.
43. Wammeda K, Matsunag T, Abe N, et al. Correlation of oxidative stress with activity of matrix metalloproteinase in patients with coronary artery disease. Possible role for left ventricle remodeling. *Eur Heart J* 2003; 24: 2180-2185
44. Tousoulis D, Antoniades C, Koumallos N, et al. Pro-inflammatory cytokines in acute coronary syndromes: from bench to bedside. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2006;17(4): 225-33.
45. Vaduganathan M, Alviar C, Arikian M, et al. Platelet reactivity and response to aspirin in subjects with the metabolic syndrome. *Am Heart J.*, 2008; 156, (5): 1002.e1-1002.e7,
46. Чернева Ж. Клинична оценка на нарушенията на гликемията и възпалението при пациенти с остър коронарен синдром, Автореф. на дис. труд, София 2013.
47. Георгиев Б, Байчева В, Гочева Н. Хипергликемия и остър коронарен синдром. *Наука ендокринология*, 2008, 2(3):103-110.
48. Watz H, Waschki B, Kirsten A, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity. *Chest* 2009; 1039-1046.
49. World Health Organization. Obesity and overweight Geneva: 2023. [www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight) (last access on 13.03.2023).
50. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Diabetes Advocacy: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022; 45 (Suppl 1): S254-5.
51. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne . [2022 Guidelines on the management of patients with diabetes. A position of Diabetes Poland]. *Curr Top Diabetes* 2022; 2: 1-130.
52. Bianchi C, Miccoli R, Daniele G, et al. Is there evidence that oral hypoglycemic agents reduce cardiovascular morbidity/mortality? Yes. *Diabetes Care*, 2009;2(32): 342-349.
53. Soylu A, Ülgen M, Düzenli M. Antidiabetic treatment in diabetic patients with coronary artery disease. *Eur. J. Gen. Med.*, 2007; 4(4): 190-198.
54. Etie S, Moghissi L, Kelly M, et al. Important updates on the management of inpatient hyperglycemia: Practical implications for pharmacists. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 2010; 67(8):S2.
55. Chan M., Lin C., Kou Y. Hyperlipidemia in COPD is associated with decreased incidence of pneumonia and mortality: a nationwide health insurance data-based retrospective cohort study. *Int J COPD*. (2016)11:1053-1059.
56. Libby P, Crea F. Clinical implications of inflammation for cardiovascular primary prevention. *European Heart Journal*, 2010; 31(7):777-783.
57. Vaccarino V, Bremner J, Kelley M. JUPITER: a few words of caution. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009; 2(3): 286-188.
58. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a metaanalysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376(9753): 1670-1681.