

Statinler: Etki Mekanizmaları ve Nörolojide Kullanımı

Zekeriya Alioğlu, Mehmet Özmenoğlu

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, TRABZON

ABSTRACT

Statins: Mechanism of Action and Usage in Neurology

3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-Co A) reductase inhibitors or statins have been known as inhibitors of cholesterol biosynthesis. Large clinical trials and meta-analyses of HMG-CoA reductase inhibitors have demonstrated beneficial effects of statins in the primary and secondary prevention of coronary heart disease in patients with elevated or normal cholesterol levels. These drugs display additional cholesterol-independent or pleiotropic effects including decreasing vascular inflammation, oxidative stress, cell proliferation and thrombogenic response, improving endothelial function and enhancing stability of atherosclerotic plaque.

The relationship between serum cholesterol level and stroke incidence has been controversial. However, clinical trials of meta-analyses of statins have demonstrated a relative risk reduction in stroke of 19-32 % in patients with coronary heart disease. Non-fatal stroke risk reduction is more significant. Beneficial effects of statins in stroke risk have not been proven yet with the exception of patients with a history of coronary heart disease. Randomized, placebo-controlled trials are required for other patients with neurological conditions.

Anahtar Kelimeler: HMG-Ko A, statinler, inme, demans

Keywords: HMG-co A, statins, stroke, dementia

Yazışma Adresi: Dr. Zekeriya Alioğlu

KTÜ Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı 61080, Trabzon

Tel: 0462 3775428 zalioglu@hotmail.com

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 07.01.2004

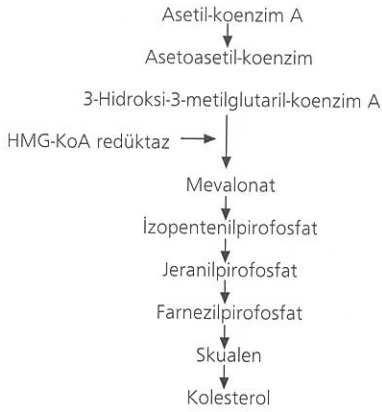
Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 12.01.2004

GİRİŞ

İnsanda intrahepatik ve ekstrahepatik kolesterol biyosentezinde hız-kısıtlayıcı basamağı oluşturan 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-KoA)'nın mevalonata dönüşmesini HMG-KoA redüktaz enzimi kataliz eder (Şekil 1). Statinler HMG-KoA redüktaz enzim inhibitörüdür.

Bu enzim inhibisyonu sonucu karaciğer hücre içinde LDL'de azalma olur. Bu durum karaciğer hücre yüzeyindeki LDL reseptör sayısı artmasına, dolayısıyla plazma LDL seviyelerinin düşürülmesine neden olur. Ayrıca statinler LDL'nin periferden absorpsiyonunu artırarak karaciğer hücrelerine ve diğer hücrelere girişini ve orada yıkımını artırmak suretiyle kolesterol seviyesini düşürürler⁽¹⁻⁴⁾. Statin tedavisi ile kardiyovasküler son noktalarda gözlenen iyileşmenin bazal yada tedavi edilmiş kolesterol düzeyleri ile yeterince açıklanmadığı görülmektedir. Statinlerin non-lipid mekanizmaları bu azalmaya katkıda bulunduğu düşünülmektedir⁽⁵⁾. Bu etkilerin inflamasyon ve oksidasyon, hücre proliferasyonu, endotel fonksiyonları, trombosit ve koagülasyon sistemi üzerine olduğu düşünülmektedir. İnflamasyon ve oksidasyon üzerine etkiler Aterosklerozis; inflamatuvar hücrelerin (monosit, makrofaj, T-lenfosit) aterosklerotik plak içerisinde varlığı, vasküler düz kas hücresinin proliferasyonunu ve neovaskülarizasyon ile

Şekil 1. Karaciğer hücrelerinde asetil-koenzim A'dan başlayan kolesterol sentezinin başlıca basamakları



karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır^(3,4,6). Unstabil aterosklerotik plaklar ince fibröz kapsül, geniş eksentrik olarak yerleşen lipit, az sayıda vasküler düz kas hücresi ve kollajen lifleri, kümeler halinde makrofaj ve T-lenfosit gibi inflamatuvar hücrelerle karakterizedir^(5,7).

Makrofajların aterosklerotik plağın gelişimi ve stabilitesinde önemli rolü vardır. Makrofajlar tarafından intimada kolesterol alınması ve sentezlenmesi sonucu bu hücreler içinde kolesterol birikmesine bağlı olarak köpük hücresi oluşur^(3,5,8). Ayrıca aktive makrofajlar tarafından salınan metalloproteinazlar; ekstrasellüler matriks yıkımına ve fibröz kapsülün zayıflatılmasına neden olarak plak rüptürünü artırır^(3,8).

Statin tedavisi ile aterosklerotik plaklar içinde inflamatuvar hücrelerin (T lenfosit, makrofaj), lipid yükün ve makrofajlar tarafından salınan matrix metalloproteinaz ekspresyonunun azaldığı, kollejen lif sayısının arttığı^(6,8), LDL oksidasyonunun engellendiği ve okside LDL'nin makrofajlar tarafından alınmasının inhibe olduğu^(2,5,8), makrofaj aktivitesinin ve köpük hücresi oluşumunun azaldığı⁽⁴⁾ gösterilmiştir.

Statinler lipit çekirdeği, lipid oksidasyonunu, inflamasyonu, matriks metalloproteinaz-2 ve hücre ölümünü azaltarak, metalloproteinaz-1 doku inhibitörünü ve kollajen içeriğini artırarak plak stabilizasyonuna önemli derecede katkıda bulunurlar⁽⁸⁾. Fibriler kollajen sentezindeki artma fibröz kapsülün sağlamlığını artırmaktadır⁽⁶⁾.

Ayrıca karotid intima-media kalınlığının artmasının statin tedavisi ile ultrasonografik olarak azaldığı gösterilmiştir. Bu durumun statinlerin antioksidan etkileri ile bağlantılı olabileceği düşünülmüştür^(7,9).

Aterosklerozun erken döneminde monositler endotele adhezyon ve subendotelial boşluğa penetrasyon gösterirler⁽⁶⁾. İskemik injuriden sonra endotel ve makrofajlardan adhezyon moleküllerinin ekspresyonu artmıştır. Artmış adhezyon molekülleri infarkt ve iskemik peneumbra

alanında lökositlerin beyin parankimine migrasyonunu hızlandırır^(2,9). Statin tedavisi ile endotelde bulunan intersellüler adhezyon molekülü (ICAM-1) ve monosit yüzey reseptörü CD11b ekspresyonu azalmıştır. Statinler $\beta 2$ integrin lökosit fonksiyon antijeni ile ICAM-1 arasındaki etkileşimi inhibe ederek adhezyon moleküllerinin etkisini zayıflatır^(6,8). Adhezyon moleküllerinin etkisinin zayıflaması sonucu monositlerin endotele adhezyonunda azalma meydana gelir^(2,8,9). Statin tedavisi ile adhezyon molekülü P-selektin ekspresyonunun azalması sonucu lökosit-endotel etkileşimini^(6,8) ve nötrofillerin endotele adhezyonu azalmaktadır^(2,9).

Proinflamatuvar sitokinler ($\text{TNF}\alpha$, IL-1 β , IL-6, IL-8) nöronlar, makrofajlar ve endotel tarafından eksprese edilir^(2,6,7,9). Sitokinler serebral iskemi anında nöronal ölümü ve adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu⁽⁹⁾, lökositlerin migrasyonunu ve adhezyonunu artırır^(2,9). Sitokinler doku faktörü ekspresyonu ve platelet aktive edici faktör oluşumunu artırması ile trombogenezisi artırır^(2,9). Düz kas hücre proliferasyonuna, düz kas hücresi apoptozuna ve kollejen yıkımına katkıda bulunurlar^(2,6). Statinler bu inflamatuvar sitokinlerin astrosit ve makrofajlardan ekspresyonunu inhibe ederler^(3,7,9).

Kolesterol biyosentezinde izoprenoid adı verilen bazı ara ürünler vardır. Bu ara ürünler intrasellüler ikincil mesaj sistem, adhezyon molekülleri ve lökosit proliferasyonu yolu ile inflamasyonu aktive ederler⁽²⁾. İzoprenoid sentezinde statin tedavisi ile azalma gösterilmiştir^(2,3).

High-sensitif CRP sistemik bir inflamasyonu yansıtır. Koroner arter hastalığında ve iskemik inmetan sonra düzeyi artmıştır. Statinler high-sensitif CRP seviyelerini düşürürler⁽⁶⁻⁸⁾.

İskemi ve iskemiden sonra reperfüzyon döneminde serbest radikallere bağlı lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve nükleik asitlerin direkt harabiyeti sonucu nöron ve endotel harabiyeti görülmektedir⁽⁹⁾. İskemi esnasında koruyucu endojen antioksidan sistemleri (süperoksit dismutaz ve katalaz gibi) azalmıştır⁽⁹⁾. Statinlerin süperoksit dismutaz üzerine koruyucu etkisi vardır^(2,9). Statinler süperoksit ve hidroksil serbest radikali oluşumunu inhibe ederler⁽⁶⁾, membran spesifik antioksidan olan β tokoferol oranını artırır^(2,9).

Hücre proliferasyonu üzerine etkiler

Aterosklerotik plak gelişiminde vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve farklılaşması önemli rol oynar⁽⁶⁾. Pravastatin dışında diğer statinler vasküler düz kas hücreleri proliferasyonunu^(3,4,6,8) ve migrasyonu engeller ve apoptozunu hızlandırır⁽⁸⁾. Düz kas hücresi proliferasyonunu engelle-

meleri mevalonat sentezini azaltması sonucu görülmektedir^(3,4). Düz kas hücreleri üzerine olan bu etkileri ile plak gelişimini ve yeni plak oluşumunu bozmaktadırlar.

Ancak ülsere plak geliştikten sonra normal tamir işlemleri için vasküler düz kas hücre proliferasyonuna gerek vardır. Pravastatinin düz kas hücre proliferasyonuna izin vermesi plak ülserasyonunu izleyen tamir süreçlerinde bir avantaj sağlaması mümkündür⁽⁵⁾.

Endotel fonksiyonları üzerine etkiler

Endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) ile oluşan NO damar endotelinin vazomotor tonusunun regülasyonu, trombosit agregasyonu ve adhezyonunun inhibisyonu ve fibrinolitik aktiviteyi artırıcı etkisi vardır. Ayrıca endotelial-NO endotele mononükleer hücre ve lökosit adhezyonunu azaltır^(2,6-9). Nitrik oksitin vasküler endotelial growth faktor salınımı ile anjiyogenezisi ve iskemik alanda kolleteral damar gelişimini artırdığı gösterilmiştir⁽⁸⁾.

Okside LDL eNOS ekspresyonunu azaltmakta ve eNOS mRNA'nın stabilizasyonunu bozmaktadır. Bu durum NO bağılı endotelial fonksiyonların bozulmasına neden olmaktadır^(3,7,8). eNOS geni silinmiş farelerde kontrollere göre daha büyük serebral infarktüs görülmektedir^(3,9). Statinler mevalonat ve izoprenoid sentezini azaltarak eNOS ekspresyonunu artırır^(6,8,9). Nitrik oksitin serbest radikaller tarafından yıkılmasını engeller⁽⁸⁾. Farelerde orta serebral arter oklüzyonundan sonra statin tedavisi ile serebral kan akımının arttığı ve bu artışın eNOS ekspresyonu artması ile korele olduğu görülmüştür^(2,7-9). Statin tedavisi ile asetil koline bağılı vazokonstriksiyon önlenerek koroner damarlarda NO bağılı vazodilatasyon meydana gelmiştir^(3-5,8). Statinler güçlü vazokonstriktör madde olan endotelin-1'in ekspresyonunu azaltırlar⁽⁶⁾. Inducible nitrik oksit sentetaz (iNOS) iskemi ve reperfüzyon esnasında inflamatuvar sitokinlere cevap olarak astrositler ve makrofajlar tarafından oluşturulur^(2,9). iNOS yoluyla oluşan NO superoksit radikali ile birleşerek peroksi nitrat oluşumuna neden olur. Gerek NO, gerekse peroksi nitrat iskemi esnasında nöronal oksidasyonu yolu ile nöronal ölüme neden olmaktadır^(2,9). iNOS geni eksik farelerde infarkt volumu kontrollere göre daha azdır⁽⁹⁾. Statinler iNOS ekspresyonunu ve buna bağılı oluşan NO sentezini inhibe ederler^(2,9).

Trombosit ve koagülasyon üzerine etkiler

Hiperkolesterolemide trombosit agregasyonunda, tromboxan A2 düzeyinde^(2,4,6,8), trombin-antitrombin III kompleksinde^(3,4) ve trombosit membran kolesterol oranında^(3,6,8) artma vardır. Statin tedavisi ile trombin-antitrombin III kompleksinde,

fibrinopeptid A ve trombomodulin düzeyinde normale dönme^(3,4), tromboxan A2 sentezinde ve trombosit agregasyonunda azalma^(2,4-8), prostasiklin düzeyinde artma⁽⁸⁾ saptanmıştır. Statinler trombosit membranındaki kolesterol içeriğini ve membran akışkanlığını değiştirerek trombosit agregasyonunu azaltırlar^(2,4-8). Doku faktörü makrofajlar tarafından eksprese edilen membrana bağılı bir glikoproteindir. Ekstrinsik koagülasyonda önemli rolü vardır. Statinler makrofajlardan doku faktörü ekspresyonunu azaltmaktadır^(3,5-8). Statin tedavisi ile plazminojen aktivatör inhibitör tip-1 düzeylerinin azaldığı, t-PA seviyesinin arttığı buna bağılı fibrinolitik aktiviteyi kolaylaştırdığı görülmüştür^(2,4,6-8).

Statinler ve klinik çalışmalar

Klinik denemeler lipid düşürücü ilaçların normal veya artmış kolesterol düzeyi bulunan bireylerde koroner arter hastalığına sekonder mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir⁽¹⁰⁾. HMG Co-A redüktaz inhibitörlerinin 8 major randomize, plasebo kontrolü çalışmasında fatal veya non-fatal MI ve inme olaylarında relatif risk azalması sağlanmıştır.

Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)⁽¹¹⁾, Cholesterol and Recurrent Events (CARE)⁽¹²⁾, Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)⁽¹³⁾, Heart Protection Study (HPS)⁽¹⁴⁾, PROSPER (Pravastatin in elderly individual at risk of vascular disease)⁽¹⁵⁾ sekonder önleme çalışmalarıdır. Bu çalışmalarda olguların öyküsünde koroner arter hastalığı (MI, stabil veya unstabil angina pektoris), diyabetes mellitus, hipertansiyon ve inme (4S çalışması hariç) bulunmaktadır.

West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)⁽¹⁶⁾, Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS)⁽¹⁷⁾ ve Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)⁽¹⁸⁾ primer önleme çalışmalarıdır. WOSCOPS çalışmasında olguların % 5'nin öyküsünde stabil anjina pektoris bulunmaktadır. Diğer iki çalışmadaki olguların öyküsünde koroner kalp hastalığı bulunmamaktadır. Bu çalışmalardaki olgularda diyabetes mellitus, hipertansiyon (ASCOT-LLA'da hipertansiyon % 100) ve inme öyküsü (AFCAPS/TexCAPS hariç) bulunmaktadır. Olgu sayısı, yaşı, cinsiyet, kullanılan ilaç ve çalışma süresi Tablo 1'de, risk faktörleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Primer ve sekonder önleme çalışmalarında total kolesterol düzeylerinde % 18-25, LDL kolesterol düzeylerinde % 25-35, trigliserit düzeylerinde % 10-22 oranında azalma, HDL kolesterol düzeylerinde % 5-8 artma saptanmıştır. Başlangıç serum lipit düzeyleri ve çalışma sonunda bu lipit düzeylerindeki değişiklikler Tablo 3'de gösterilmiştir.

Koroner kalp hastalığından ölüm veya non-fatal MI'da relatif risk azalması sekonder önleme çalışmalarında⁽¹¹⁻¹⁵⁾ % 19-34, primer önleme çalışmalarında ise (16-18) % 27-36 dır (Tablo 4).

Pravastatin ile yapılan 3 çalışmanın meta analizinde (19) statin tedavisinin koroner kalp hastalığından ölüm veya non-fatal MI relatif risk azalmasında hastaların yaşı, cinsiyeti, sigara içme durumu, diabetes ve hipertansiyon varlığı veya yokluğu göz önüne alınmaksızın yararlı olduğu görülmüştür. Başlangıç lipit seviyeleri çeşitli şekilde sınıflandırılmış grupların tümünde önemli derecede risk azalması olduğu görülmüştür⁽¹⁹⁾.

Pravastatin ile yapılan 70 yaş üzeri olguların alındığı PROSPER çalışmasında hipertansiyon, sigara içme öyküsü ve başlangıç LDL düzeyinin fatal veya non-fatal koroner olaylarda relatif risk azalması üzerine bir etkisi olmadığı,

ancak erkek cinsiyet, düşük HDL düzeyi olanlar ve daha önce vasküler hastalığı öyküsü olanlarda yararın daha fazla olduğu görülmüştür⁽¹⁵⁾.

Simvastatin ile yapılan çalışmalarda major koroner olaylarda relatif risk azalmasının hipertansiyon, sigara içme, myokard infarktüsü öyküsü ve başlangıç lipit düzeylerinden bağımsız olduğu belirtilmiştir^(14,20).

Atorvastatin ile yapılan çalışmada major koroner olaylardaki relatif risk azalmasının lipit düzeylerinden bağımsız olduğu görülmüştür. Ancak bu etkinin kadınlarda, diabetes mellitus ve vasküler hastalık öyküsü bulunan olgularda daha az olduğu görülmüştür⁽¹⁸⁾.

Bu çalışmalarda statin tedavisinin total kolesterol düzeyleri yüksek olan olgularda yarar sağlamakla birlikte^(11,16), total kolesterol düzeyleri normal veya hafif yüksek olan olgularda da yararlı etkisi olduğu görülmüştür^(12,13,17,18).

Tablo 1. Klinik çalışmalarda olguların demografik özellikleri ve aktif tedavi planı

	Hasta sayısı	Yaş aralığı (ortalama)	Erkek Cinsiyet	Aktif Tedavi	Dozaj mg/gün	Çalışma süresi, yıl
CARE	4519	21-75 (59)	% 86	Pravastatin	40	5
WOSCOP	6595	45-65 (55)	% 100	Pravastatin	40	4.9
LIPID	9014	31-75 (61)	% 83	Pravastatin	40	6
4S	4444	35-70 (59)	% 81	Simvastatin	20-40	5.4
HPS	20356	50-80*	% 75	Simvastatin	40	5
AFCAPS/TexCAPS	6605	45-73 (58)	% 85	Lovastatin	20-40	5
ASCOT-LLA	10305	40-79 (63)	% 81	Atorvastatin	80	3.3
PROSPER	5804	70-82 (75)	% 48	Pravastatin	40	3.2

* Yaş ortalaması belirtilmemiş

Tablo 2. Klinik çalışmalarda olgulardaki risk faktörleri

	Koroner kalp hastalığı	DM %	HT %	İnme %	Sigara %
CARE	% 100 MI % 21 Stabil anjina	14	43	2.9	16
WOSCOP	% 5 stabil anjina	1	16	1	35
LIPID	% 64 MI % 50 stabil anjina % 36 anstabil anjina	8	42	4	10
4S	% 62 MI % 21 anjina pektoris % 17 anjina pektoris+ MI	4	26	-	24
HPS	% 41 MI % 24 diğer koroner kalp hastalığı	29	41	16*	**
AFCAPS/TexCAPS	-	4	22	-	12
ASCOT-LLA	-	24	100	9.5*	33
PROSPER	% 13 MI % 26 anjina pektoris	11	62	11*	26

DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, MI: Miyokard infarktüsü, *: İnme ve geçici iskemik atak,

** : sigara içme oranı belirtilmemiş.

Tablo 3. Klinik çalışmalarda başlangıç serum lipit düzeyleri ve çalışma sonucunda lipit düzeylerindeki değişiklikler

	Total Kolesterol Başlangıç, mg/dl (Ortalama), mg/dl Değişiklik, %	LDL kolesterol Başlangıç, mg/dl (Ortalama), mg/dl Değişiklik, %	Trigliserit Başlangıç, mg/dl (Ortalama), mg/dl Değişiklik, %	HDL kolesterol (Ortalama), mg/dl Değişiklik, %
CARE	< 240 (209) - 20	115-174 (139) - 28	< 350 (156) - 14	(39) 5
WOSCOP	252 (272) - 20	174-232 (192) - 26	< 533 (162) - 12	(44) 5
LIPID	155-271 (219) - 18	* (150) - 25	< 445 (159) - 11	(37) 5
4S	213-309 (261) - 25	* (188) - 35	< 221 (132) - 10	(46) 8
HPS	>135 (228) - 20	* (131) - 30	** (186) - 15	(41) 2
AFCAPS/ TexCAPS	180-264 (222) - 18	130-190 (150) - 25	< 220 (158) - 15	(Erkek 45) (Kadın 47) 6
ASCOT-LLA	< 251 (212) - 23	* (131) - 32	<399 (151) - 22	(50) Değişmedi
PROSPER	155-348 (220) ***	* (147) -34	< 531 (133) -13	(50) 5

*: LDL aralığı belirtilmemiş, **: Trigliserit aralığı belirtilmemiş, *** Kolesterol azalma oranı belirtilmemiş

Tablo 4. Primer ve sekonder önleme çalışmalarında koroner kalp hastalığından ölüm ve non-fatal MI

	Plasebo n (%)	İlaç n (%)	Relatif risk azalması (%)
CARE	274 (13.2)	212 (10.2)	24
WOSCOP	248 (7.9)	174 (5.5)	31
LIPID	715 (15.9)	557 (12.3)	24
4S	622 (28)	431 (19)	34
HPS	1212 (11.8)	898 (8.7)	27
AFCAPS/TexCAPS *	183 (5.5)	116 (3.5)	27
ASCOT-LLA	154 (3)	100 (1.9)	36
PROSPER	356 (12.2)	292 (10.1)	19

*: Fatal veya non-fatal MI, unstable anjina pektoris, ani kardiyak ölüm,

Kolesterol ve inme

Serum kolesterol düzeyleri ve inme insidensi arasındaki ilişkiler tartışmalıdır^(2,3,21-24). Bir meta analizde kolesterol düzeyi ve inme riski arasında bir ilişki olmadığı belirtilirken⁽²⁵⁾, diğer çalışmalarda artmış kolesterol düzeyi ile iskemik inme arasında pozitif bir ilişki olduğu⁽²⁶⁻²⁸⁾ ve artmış kolesterol düzeyinin iskemik inmeye bağlı mortaliteyi anlamlı derecede arttırdığı belirtilmiştir⁽²⁹⁾. Hiperkolesteroleminin inmeli hastaların % 24.5'inde, kontrol grubunun % 14.3'ünde, aterotrombotik olguların % 27.9'unda, laküner inmeli

olguların % 32.1'inde bulunduğu belirtilmiştir. Bunun sonucu olarak hiperkolesterolemi aterosklero-tik serebral infarktlerde bağımsız bir risk faktörü olduğu düşünülmüştür. Laküner infarktler ve hiperkolesterolemi arasındaki birliktelik, küçük arterlerin media tabakasında lipid birikimi isim olarak lipohyalinozisin varlığı lipit anormalliğinin küçük arter hastalığında önemli rolü olduğunu düşündürmektedir⁽³⁰⁾. Honolulu Kalp Çalışması başlangıç raporunda kolesterol düzeyi ve iskemik inme arasında bir ilişki olmamasına rağmen, olguların uzun süre izlenimi sonucunda kolesterol düzeyi ile iskemik inme oranının artması arasında pozitif bağlantı olduğu görülmüştür⁽²⁷⁾. Ayrıca aterosklerozisin serebrovasküler hastalıklardaki rolü düşünüldüğünde kolestolün düzenleyici tedavinin yararlı olması beklenilmektedir⁽²¹⁾.

Niçin gözlemsel çalışmalar kolesterol düzeyi ve inme arasındaki ilişkiyi göstermede yetersizdir? İskemik inme bilindiği gibi sıklıkla koroner kalp hastalığına göre daha yaşlı insanlarda görülür. İnme ve kolesterol arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaların çoğu primer olarak orta yaşlı insanlardaki koroner kalp hastalığını değerlendiren çalışmalardır. Bu çalışmalarda genç insanlarda az sayıdaki serebrovasküler olgulara sınırlı istatistikî sonuçlar verilmiştir. Bu yaştaki olgularda görülen inme genellikle kapak hastalıkları ve karotid/vertebral diseksiyona bağlıdır.

Aterosklerozisa bağlı inme bu yaşlarda nadir görülür. Ayrıca çalışmaların bir çoğunda serebrovasküler olaylarda hemorajik veya iskemik, aterotrombotik veya embolik gibi sınıflandırmalar yapılmamıştır^(2,30,31).

Statinler ve inme

CARE ve LIPID çalışmasında 24 saatten fazla süren, WOSCOP çalışmasında ise 1 saatten fazla süren veya ölüme sonuçlanan, serebral iskemik veya hemorajiye bağlı olduğu düşünülen yeni fokal nörolojik bulgu inme olarak tanım-

landı⁽³²⁾. Pravastatin kullanan olgularda fatal veya non-fatal inmede relatif risk azalması CARE çalışmasında %31 (ancak daha sonra yapılan meta analizlerde relatif risk azalması % 32 olarak düzeltildi)^(12,21,32), LIPID çalışmasında % 19^(13,22), WOSCOP çalışmasında % 11 olarak belirtildi⁽¹⁶⁾ (Tablo 5). Üç çalışmanın birlikte değerlendirildiği meta analizde inmede relatif risk azalması % 20, CARE ve LIPID birlikte değerlendirildiğinde ise relatif risk azalması % 22 olarak saptandı⁽³²⁾. Bu üç çalışmanın meta analizinde koroner kalp hastalığı olan olgularda uzun süre pravastatin kullanılmasının inme insidensini azalttığı belirtilmiştir. Bu etkinin bir yıllık tedaviden sonra başladığı ve nonfatal nonhemorajik inmede daha belirgin olduğu gösterilmiştir⁽³²⁾. PROSPER çalışmasında⁽¹⁵⁾ pravastatin kullanan olgularda inme oranında bir azalma gözlenmedi. İnme oranında azalma olmamasının çalışma süresinin kısa olmasına bağlı olduğu belirtilmiştir.

4S çalışmasında simvastatin kullanan olgularda fatal ve non fatal serebrovasküler olaylarda (inme ve geçici iskemik atak) relatif risk azalması % 30 olarak belirtilmiştir (ancak daha sonra relatif risk azalması % 28 olarak düzeltilmiştir)^(11,20,33) (Tablo 5). HPS çalışmasında inme; serebral iskemik veya hemorajiye bağlı olduğu düşünülen ve ölümlü sonuçlanan veya 24 saatten fazla süren fokal nörolojik bulgu olarak tanımlandı. Simvastatin kullanan olgularda plaseboya göre inmede % 25 relatif risk azalması gözlendi (Tablo 5). Bu çalışmada koroner kalp hastalığı öyküsü olmayan, ancak serebrovasküler hastalık, diabetes mellitus

Statinlerle ilgili 13 çalışmayı kapsayan meta analizde inmede relatif risk azalmasının % 31 olduğu, geçici iskemik atakların çalışma dışı bırakılması sonucu relatif risk azalmasının % 30 olduğu belirtilmiştir⁽³¹⁾.

Statinlerin non hemorajik inme üzerine belirgin etkisi olduğu görülmüştür. LIPID çalışmasında pravastatin kullanan olguların % 3.4'ünde, plasebo kullanan olguların % 4.4'ünde non hemorajik inme görüldü. Non-hemorajik inmede relatif risk azalması % 23 idi⁽²²⁾. CARE ve LIPID çalışması birlikte değerlendirildiğinde non-hemorajik inme pravastatin grubunda 171 (% 2.6), plasebo grubunda 218 (% 3.3) olguda görüldü. İlaç kullanan grupta non-hemorajik inmede relatif risk azalması % 24 idi⁽³²⁾. HPS çalışmasında iskemik inme simvastatin grubunda 290 (% 2.8), plasebo grubunda 409 (% 4) olguda görüldü. İskemik inmede relatif risk azalması ise % 30 olarak saptandı⁽¹⁴⁾.

Statinlerin geçici iskemik atak üzerinede belirgin bir etkisi vardır. CARE, çalışmasında pravastatin grubunda 92 (% 4.4), plasebo grubunda 124 (% 6) olguda inme ve geçici iskemik atak görüldü. Relatif risk azalması % 27 idi⁽²¹⁾. PROSPER çalışmasında ise pravastatin grubunda 77 (% 2.7), plasebo grubunda 102 (%3.5) olguda geçici iskemik atak görüldü. Geçici iskemik atak ilaç kullanan olgularda % 25 oranında daha az görüldü⁽¹⁵⁾. Geçici iskemik atak 4S çalışmasında simvastatin grubunda 19 (% 0.86), plasebo grubunda 29 (% 1.3) olguda (11,33), HPS çalışmasında simvastatin grubunda 204 (% 2), plasebo grubunda 250 (% 2.4) olguda görüldü⁽¹⁴⁾.

Statin çalışmaları ve meta analizlerde fatal inme üzerine ilaçların belirgin bir etkisi olmadığı görülmüştür (Tablo 6). CARE⁽¹²⁾ WOSCOP⁽¹⁶⁾ ve 4S⁽¹¹⁾ çalışmasında ve iki meta analizde^(23,31) ilaç kullanan grupta fatal inme oranında az ve önemsiz bir artma gözlenmiştir. Bir başka meta analizde ise ilaç kullanan grupta fatal inmelerde önemsiz bir azalma gözlenmiştir⁽³⁴⁾. İlaç kullanan grupta fatal inme oranındaki bu artışa kolesterol düzeyinin azalmasına bağlı serebral küçük arter duvarının zayıflaması sonucu gelişen serebral hemorajinin neden olduğu ileri sürülmüştür⁽²³⁾.

Statinlerin non-fatal inme üzerine belirgin etkisi olduğu görülmüştür (Tablo 6). Non-fatal inmede relatif risk azalması pravastatinin ile yapılan 3 çalışmanın değerlendirildiği meta analizde % 24⁽³²⁾, bir meta analiz çalışmasında % 32⁽³⁴⁾ olarak belirtilmiştir.

Toplam inme ve non-fatal inmedeki relatif risk azalması sekonder önleme çalışmalarında primer önleme çalışmalarının iki katı kadardır⁽²³⁾. Statin tedavisi esnasında başlangıç

Tablo 5. Primer-sekonder önleme çalışmalarında ve statin meta analizlerinde inme

	Toplam inme*		Relatif risk azalması (%)
	İlaç n (%)	Plasebo n (%)	
CARE	52 (2.5)	76 (3.7)	32
WOSCOP	6 (1.4)	51 (1.6)	11
LIPID	169 (3.7)	204 (4.5)	19
4S**	75 (3.4)	102 (4.6)	28
HPS	444 (4.3)	585 (5.7)	25
ASCOT-LLA	89 (1.7)	121 (2.4)	27
PROSPER	135 (4.7)	131 (4.5)	-
Blauw (31)	81 (1.8)	261 (2.6)	31
Warshafsky (23)	167 (1.7)	237 (2.4)	-

*: Fatal ve non-fatal inme toplamı, **: geçici iskemik atak ve inme

veya periferik arter hastalığı öyküsü olan olgularda inmede % 25 relatif risk azalması sağlandığı belirtildi⁽¹⁴⁾.

ASCOT-LLA çalışmasında atorvastatin kullanan olgularda fatal ve non-fatal inmede % 27 relatif risk azalması olduğu gözlendi (Tablo 5). Bu risk azalmasının 70 yaşının üzerindeki ve altındaki olgularda benzer olduğu belirtildi⁽¹⁸⁾.

kolesterol düzeyi, kolesterol düzeyindeki değişiklikler ile fatal veya non-fatal inmedeki relatif risk azalması arasında bir ilişki bulunamadığı⁽²³⁾, kolesterol düzeyi yüksek olan olguların yanında kolesterol düzeyi düşük veya normal olan olgularda da yararlı etkisi olduğu görüldü⁽¹⁴⁾.

hipertansiyonlu olgularda sistolik ve diastolik kan basıncını önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir⁽⁸⁾. Laküner infarktları azaltması hipertansif patogenezele olan ilişkisinden kaynaklandığı belirtilmektedir⁽²¹⁾.

Tablo 6. Primer- sekonder önleme çalışmalarında ve statin meta analizlerinde non-fatal ve fatal inme

	Non-fatal inme		Fatal inme	
	İlaç n (%)	Plasebo n (%)	İlaç n (%)	Plasebo n (%)
CARE	43 (2)	71 (3.4)	9 (0.43)	5 (0.24)
WOSCOP	40 (1.2)	47 (1.4)	6 (0.18)	4 (0.12)
LIPID	147 (3.3)	177 (3.9)	22 (0.49)	27 (0.60)
4S	61 (2.7)	90 (4)	14 (0.63)	12 (0.54)
HPS	366 (3.6)	499 (4.9)	96 (0.9)	119 (1.2)
Blauw (31)	151 (1.5)	234 (2.3)	30 (0.29)	27 (0.27)
Warshafsky (23)	137 (1.4)	213 (2.1)	30 (0.30)	24 (0.24)
Ross (34)	106 (1.5)	159 (2.2)	74 (0.8)	97 (1.0)

Statin tedavisinin serebral koruma mekanizması

Statinler iskemik serebrovasküler hastalığın tüm tiplerinde (aterosklerotik, tandem arteriyel patoloji, kardiyoembolik, laküner) yararlıdır⁽²¹⁻²³⁾. Statinlerin tüm inme tiplerinde etkili olması aterosklerotik ve non-aterosklerotik mekanizmaların önemli olduğunu düşündürmektedir.

Statinlerin yararlı etkileri kolesterol düzeyini düşürmenin yanında daha önce bahsedilen plak stabilizasyonu, inflamasyonun supresyonu, endotel fonksiyonun düzeltilmesi ve trombosit antiagregan aktivitesi ile ilişkilidir^(21,30,31). Karotid intima-media kalınlığının artmasının statin tedavisi ile ultrasonografik olarak azaldığı gösterilmiştir. Statinler arkus aortada ve internal karotid arterdeki aterosklerotik plakların stabilizasyonunu veya regresyonunu sağlarlar^(3,7,9,30,35-38). İskemik inme beyin dışındaki aterosklerotik damarlardan (karotid arterler, arkus aorta) veya kalpten tromboembolizme bağlı olarak meydana gelebilir. Miyokard infarktüsünden sonra sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, postinfarktüs duvar hareket anomalisi, atriyal fibrilasyon iskemik inme riskini artırmaktadır^(3,7,9). Statinler yeni miyokard infarktüsünü, post miyokardial infarktüs sonucu sol ventrikül fonksiyon bozukluğunu ve buna bağlı olarak gelişen sol ventrikül mural trombus oluşumu azaltırlar^(3,7,30).

Statinlerin non-fatal olayları önlemesi büyük damar hastalığı veya kardiyoembolik infarktların yanı sıra küçük damarlara bağlı trombotik olayların insidensini düşürmesine bağlı olduğu düşünülmektedir⁽²³⁾. Kolesterolün düşürülmesi küçük arterlerdeki laküner infarktların önlenmesinde belirgin bir etkiye neden olur⁽²³⁾. Statinlerin anjiotensin II'ye bağlı hipertansiyonu, sol ventrikül hipertrofisini düzelttiği, esansiyel

Statinler ve serebral hemoraji

Daha önceki çalışmalarda serum kolesterol düzeyinin azalması ile hemorajik inmenin artması arasında bir ilişki olduğu belirtilmiştir^(23,26,39). Kolesterol düzeyinin % 160 mg altına düşmesi ve diastolik kan basıncının 90 mmHg üzerinde olması hemorajik inmeye bağlı mortalitede anlamlı derecede artmaya neden olduğu belirtilmiştir⁽²⁹⁾. Düşük kolesterol düzeyi intraserebral arterlerde endoteli zayıflatarak, hipertansiyonun varlığında hemorajiyi

artırdığı düşünülmüştür. Hücre membranındaki kolesterol miktarının azalması eritrosit osmotik frajilitesini artırdığı gösterilmiştir⁽²⁹⁾.

Ancak pravastatin ile yapılan iki çalışmada hemorajik inme oranı ilaç ve plasebo grubunda sırası ile % 0.10 ve % 0.29 (21), % 0.4 ve % 0.2 (22) idi. CARE çalışmasında ortalama serum kolesterol düzeyi 167 mg inmesine rağmen hemorajik inmede bir artma gözlenmedi⁽²¹⁾. LDL kolesterol düzeyinin 70 mg/dl altına indiğinde hemorajik inme oranının arttığı belirtilmiştir. Ancak 40 mg pravastatin dozu ile LDL seviyesinde bu kadar azalma gözlenmemiştir⁽³²⁾. Simvastatin ile yapılan çalışmada hemorajik inme ilaç grubunda olguların hiç birinde görülmedi, plasebo grubunda % 0.09 idi⁽¹¹⁾. Statin çalışmalarının meta analizinde başlangıç kolesterol düzeyi, kolesterol düzeyindeki değişiklikler ile serebral hemoraji arasında bir ilişki bulunamadı⁽²³⁾.

SONUÇ

Statin tedavisi kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylarda önemli derecede risk azalmasına neden olmaktadır. Statinler hastaların yaşı, cinsiyeti, kolesterol düzeyi, sigara içme durumu, hipertansiyon, diyabetes mellitus, miyokardial infarktüsü, koroner arter hastalığının varlığı veya yokluğu göz önüne alınmaksızın kardiyovasküler olayları önlemede yararlı etkiye sahiptirler⁽¹⁰⁾. İskemik inme veya geçici iskemik atak geçiren olgularda koroner kalp hastalığı veya bu hastalık için yüksek risk bulunması ve total kolesterol düzeyi 193 mg/dl, LDL kolesterol düzeyi 116 mg/dl üzerinde olması statin tedavisi başlanmasını gerektirdiği belirtilmiştir^(40,41). Koroner kalp hastalığı olan olgularda statin

tedavisi ile serebrovasküler olaylarda bir azalma görülmüştür. Ancak inme geçiren olguların etyolojisinde koroner kalp hastalığı oranı % 50'nin altındadır. Bundan dolayı inme geçiren olgularda statinlerin inmenin sekonder önlenmesinde etkili olduğunu göstermek için prospektif ek çalışmalara gerek vardır. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels (SPARCL) çalışmasında koroner kalp hastalığı öyküsü olmayan, inme veya geçici iskemik atak öyküsü olan 4200 hastada çift kör plasebo kontrollü 80 mg atorvastatin tedavisi ile 5 yıl sonunda fatal ve non-fatal inme oranı saptanacaktır⁽²⁴⁾.

Statinler ve demans

Beinde 30 gram kolesterol bulunurken, karaciğerde ve kanda yalnızca 5 gram kolesterol bulunmaktadır⁽⁴²⁾. Kolesterol ve Alzheimer hastalığı arasında ilişki olduğundan şüphelenilmektedir. Alzheimer hastalığı bulunan olgularda serum kolesterol düzeyinin yaş-kontrollü gruptan farklı olmamasına rağmen, hastalığın gelişiminden önce kolesterol düzeyinin arttığını gösteren bazı kanıtlar vardır⁽²⁾. Ek olarak, bazı epidemiyolojik çalışmalarda artmış kolesterol düzeyinin Alzheimer hastalığı riskini artırdığı ileri sürülmüştür⁽⁴³⁾. Transgenik Alzheimer hastalığı hayvan modellerinde hiperkolesteroleminin amiloid oluşumunu hızlandırdığı bildirilmiştir. Hipokampal nöronlarda in vitro kolesterol eksikliğinin amiloid-beta(Aβ) oluşumunu inhibe ettiği gösterilmiştir⁽⁴²⁾. Kolesterolde zengin diyetle beslenen hayvanlarda intranöronal beta amiloid birikimi ve diffüz amiloid plak oluşumunun arttığı, diyetten kolesterolün çıkarılması ile bu lezyonların gerilediği görülmüştür⁽²⁾. Apo E4 polimorfizmi taşıyan hastalarda kolesterol düzeyi artmıştır. Apo E4 polimorfizmi Alzheimer hastalığında major risk faktörüdür. ApoE4 polimorfizmi senil plak ve nörofibriler yumak oluşumu ile de bağlantılıdır^(2,42,43). Beyindeki sterol mekanizmasının yalnızca beyne özgü olarak eksprese edilen 24-hidroksilaz enzimi tarafından kontrol edildiği düşünülmektedir. Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı ve vasküler demanslı olgularda 24-hidroksilaz düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir⁽⁴²⁾. Simvastatinin in vitro ve in vivo koşullarda Aβ 42 ve Aβ 40 düzeylerini, Alzheimer hastalığında plazmadaki Apo E düzeyini, hiperkolesterolemisi bulunan olgularda plazma 24-hidroksilaz düzeyini azalttığı bildirilmiştir^(2,42).

Lovastatinin senil plak oluşumunu azalttığı, kognitif fonksiyon üzerine değiştirici etkisi olmadığı, ancak dikkat ve psikomotor hız üzerine negatif bir etkisi olduğu belirtilmiştir^(2,44). Kolesterol düşürücü diyet tedavisinin kognitif fonksiyonlarla ilgili testlerde kısmen negatif etkisinin

olduğu da görülmüştür⁽⁴⁵⁾.

HPS (14) ve PROSPER (15) çalışmalarında ilaç ve plasebo grupları arasında kognitif fonksiyon bozukluğu yönünden bir farklılık olmadığı, kognitif fonksiyon bozukluğunun simvastatin grubunda olguların % 23.7'inde, plasebo grubunda % 24.2'inde olduğu görüldü⁽¹⁴⁾. Bir epidemiyolojik çalışmada ise 80 yaşın altındaki kişilerde statin veya diğer lipid düşürücü ilaçları kullanmanın Alzheimer hastalığı riskini azalttığı belirtilmiştir⁽⁴⁶⁾. Hastane kayıtlı bir çalışmada 60 yaş ve üzerinde statin kullanan olgularda (pravastatin ve lovastatin) Alzheimer hastalığı prevalansının ilaç kullanmayan genel hasta popülasyonundaki Alzheimer hastalığı prevalansından % 70 daha düşük olduğu bildirilmiştir⁽⁴³⁾.

Aynı çalışmada statin kullanan olgulardaki demans prevalansının antihipertansif ilaç kullanan olgulardaki demans prevalansına göre daha düşük olduğu görülmüştür⁽⁴³⁾. Pratisyen hekimler tarafından yapılan epidemiyolojik bir çalışmada 50 yaş ve üzerindeki kişilerde statin kullanmanın hiperlipideminin varlığı veya tedavi edilmesinden bağımsız olarak Alzheimer hastalığı veya diğer demansların gelişme riskini azalttığı belirtilmiştir⁽⁴⁷⁾.

KAYNAKLAR

1. Kayaalp SO. Hipolipidemik ilaçlar In: Tibbi Farmakoloji 1998;pp:567-587. Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd.Şti. 1. Cilt, 8. Baskı. Ankara.
2. Cucchiara B, Kasner SE. Use of statins in CNS disorders. J Neurol Sci 2001;187 (1-2):81-89.
3. Delanty N, Vaughan CJ. Vascular effects of statins in stroke. Stroke 1997;28 (11):2315-20.
4. Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM. Statins do more than just lower cholesterol. Lancet 1998;348:1079-82.
5. Rosenson RS, Tangey CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. JAMA 1998;279 (20):1643-1650.
6. Takemoto M, Liao JK. Pleotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001;21 (11):1712-19.
7. Rosenson RS. Biological basis for statin therapy in stroke prevention. Curr Opin Neurol 2000;13 (1):57-62
8. Liao JK. Beyond lipid lowering: the role of statins in vascular protection. Int J Cardiol 2002;86 (1):5-18.
9. Vaughan CJ, Delanty N. Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke. Stroke 1999;30:1969-1973.
10. Teo KK, Burton JR. Who should receive HMG Co A reductase inhibitors. Drugs 2002;62 (12):1707-1715.
11. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344:1383-89.
12. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye L, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average

- cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335 (14):1001-9.
13. The long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
 14. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of Cholesterol Lowering with simvastatin in 20356 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360 (9236):7-22.
 15. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-1629.
 16. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
 17. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primer prevention of coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615-22.
 18. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003;361(9364):1149-1158.
 19. Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, et al. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the prospective pravastatin pooling project. *Circulation* 2000;102:1893-900.
 20. Kjekshus J, Pedersen TR. Reducing the risk of coronary events: evidence from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol* 1995;76:64C-68C.
 21. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin. *Circulation* 1999;99:216-223.
 22. White HD, Simes RJ, Anderson NE, et al. Pravastatin therapy and risk of stroke. *N Engl J Med* 2000;343:317-26.
 23. Warshafsky S, Packard D, Marks SJ, et al. Efficacy of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors for prevention of stroke. *J Gen Intern Med* 1999;14 (12):763-774.
 24. Callahan A. Cerebrovascular disease and statins: a potential addition to the therapeutic armamentarium for stroke prevention. *Am J Cardiol* 2001;88(suppl):33J-37J.
 25. Prospective studies collaborations. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13000 strokes in 450 000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995;346:1647-53.
 26. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. *Lancet* 1998;352:1801-7.
 27. Benfante R, Yano K, Hwang LJ, et al. Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary heart disease and thromboembolic stroke in Hawaiian Japanese men. Implications of shared risk. *Stroke* 1994;25 (4):814-20.
 28. Hachinski V, Graffagnino C, Beaudry M, et al. Lipids and stroke. *Arch Neurol* 1996;53:303-308.
 29. Iso H, Jacobs DR, Wenworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350 977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1989;320:904-10.
 30. Amarenco P. Hypercholesterolemia, lipid-lowering agents, and the risk for brain infarction. *Neurology* 2001;57 (Suppl 2):S35-S44.
 31. Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt A H M, Westendorp R G J. Stroke, statins and cholesterol. A meta analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke* 1997;28:946-950.
 32. Byington RP, Davis BR, Plehn JF, et al. Reduction of stroke events with pravastatin. The prospective pravastatin pooling (PPP) project. *Circulation* 2001;103:387-392.
 33. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyörälä K, et al. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol* 1998;81:333-335.
 34. Ross SD, Allen E, Connelly JE, et al. Clinical outcomes in statin treatment trials. *Arch Intern Med* 1999;159:1793-1802.
 35. Furberg CD, Adams Hp Jr, Applegate WB, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. *Circulation* 1994;90:1679-87.
 36. Salonen R, Nyyssonen K, Porkkala E, et al. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS): a population-based primary preventative trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995;92:1758-64.
 37. Crouse JR III, Byington RP, Bond MG, et al. Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol* 1995;75:455-59.
 38. Mercuri M, Bond MG, Sirtori CR, et al. Pravastatin reduces carotid intima-media thickness progression in an asymptomatic hypercholesterolemic Mediterranean population: the Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study (CAIUS). *Am J Med* 1996;101:627-34.
 39. Yano K, Reed DM, MacLean CJ. Serum cholesterol and hemorrhagic stroke in the Honolulu Heart Program. *Stroke* 1989;20(11):4605.
 40. Lalouschek W, Lang W, Greisenegger S, Müllner M. Determination of lipid profiles and Stroke use of statins in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2003;34:105-110.
 41. Sandercock P. Statins for stroke prevention. *Lancet* 2001;357:1548.
 42. Crisby M, Carlson LA, Winblad B. Statins in the prevention and treatment of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002;16(3):131-6.
 43. Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P, Celesia GC, Siegel G. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000;57:1439-1443.
 44. Muldoon MF, Barger SD, Ryan CM, et al. Effects of lovastatin on cognitive function and psychological well-being. *Am J Med* 2000;108(7):538-546.
 45. Wardle J, Rogers P, Judd P, et al. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering dietary treatment on psychological function. *Am J Med* 2000;108(7):547-553.
 46. Rockwood K, Kirkland S, Hogan DB, et al. Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-Dwelling elderly people. *Arch Neurol* 2002;59:223-227.
 47. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000;356:1627-31