

## Kadınlarda statinlerle kardiyovasküler hastalıklardan birincil korunma

### Primary prevention of cardiovascular diseases with statins in women

Dr. Gökhan Alıcı, Dr. Vildan Karpuz,<sup>1</sup> Dr. Hakan Karpuz

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul;

<sup>1</sup>İstanbul Bilim Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Kardiyovasküler hastalıklar menopoza geçirmiş kadınlarda mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerindedir. Menopozda görülen değişiklikler aterosklerotik lipit profili ile ilişkilidir. Statinlerin kardiyovasküler hastalıkları azaltmadaki etkinlikleri birçok randomize, plasebo kontrollü çalışmada gösterilmiştir. Bu derlemede, statinlerin menopoza geçirmiş kadınlarda hem kardiyovasküler hastalıklar, hem de bazı önemli endokasyonlardaki etkinlikleri irdelendi.

**Anahtar sözcükler:** Antikolesteremik ajan; kardiyovasküler hastalık/önleme ve kontrol; hidrosimetilglutaril-Ko A redüktaz inhibitörü/terapötik kullanım; menopoza sonrası; birincil korunma.

Hiperkolesterolemi tedavisinde birincil ilaç olarak kullanılan statinler, hepatik kolesterol oluşumunda hız kısıtlayıcı basamak olan hidrosimetilglutaril-koenzim A (HMG-Ko A) enziminin yarışmalı inhibitörüdürler. Bu ilaçların ana etkisi, total kolesterol (TK) ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol düzeylerini düşürme üzerinedir. Ancak, bu grup içindeki bazı ilaçların yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol düzeylerini yükseltme, trigliserit (TG) düzeylerini düşürme yönünde de etkileri vardır. Bu temel etkinin dışında, bu ilaçların pleiotropik etkileri (antioksidan, antiinflamatuvar, endotel disfonksiyonunun geriletilmesi, trombus oluşumu ve emboli üzerine etkileri) olarak adlandırılan bir takım lipit dışı etkileri de vardır.

Menopoz dönemine kadar kardiyovasküler (KV) hastalıklar açısından korunma altında olan kadınlarda, menopoza sonrasında bu hastalıkların sıklığında belirgin artış olmaktadır. Menopoza girmemiş aynı yaşta kadınlara göre menopoza geçiren kadınlarda

Cardiovascular disease is one of the leading causes of mortality and morbidity in postmenopausal women. Menopausal changes have been shown to be related with an atherogenic lipid profile. The efficiency of statins in reducing the incidence of cardiovascular diseases has been well-documented in a variety of randomized, placebo-controlled trials. This review outlines the effectiveness of statins both in cardiac events and in some noticeable indications in postmenopausal women.

**Key words:** Anticholesteremic agents; cardiovascular diseases/prevention & control; hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors/therapeutic use; postmenopause; primary prevention.

KV hastalıklar daha sık görülmektedir.<sup>[1]</sup> Kadınlarda birincil korunma ile ilgili olarak güncel NCEP ATP III kılavuzu, hastaların KV risk profiline ve kan LDL-kolesterol düzeylerine göre statin tedavisini önermektedir.<sup>[1-3]</sup> Ayrıca, statinlerin pleiotropik etkilerine dayanılarak KV hastalıklar dışında da kullanımı ile ilgili veriler bulunmaktadır.

Bu derlemede, kadınlarda statinlerin genel olarak birincil korunmada kullanımı ve bu konudaki çalışmalar irdelenmektedir.

#### Menopoz sonrası lipit metabolizmasındaki değişimler

Menopoz süreciyle birlikte TK ve LDL-kolesterol düzeylerinde artış olurken, aynı zamanda HDL-kolesterol düzeylerinde azalma ve TG düzeylerinde de artış olur.<sup>[4]</sup> Östrojen eksikliği bu değişimdeki asıl sorumlu etkidir. Bu süreçte sadece kolesterol düzeylerinde yükselme meydana gelmez, aynı zamanda daha aterosklerotik bir profil oluşur.<sup>[5]</sup>

Geliş tarihi: 24.12.2008 Kabul tarihi: 21.05.2009

Yazışma adresi: Dr. Gökhan Alıcı, Mühürdar, Dr. Şakirpaşa Sok., Huzur Apt., No: 7/10, 34710 Kadıköy, İstanbul.  
Tel: 0212 - 414 30 00 e-posta: gokhanalici@yahoo.com

Menopozla birlikte hemostatik sistemde de, prokoagulan faktor VII, fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 düzeylerinde artışa bağlı olarak koagülasyona eğilim olur. Bu durum menopoz sonrası kadınlarda ani artış gösteren akut iskemik olayları açıklamaktadır.<sup>[6]</sup>

### Statinlerin etki mekanizması

Kolesterol oluşumu karaciğerde birçok biyokimyasal yolu ve *feedback* mekanizmalarını içeren karmaşık bir süreçtir. Statinler karaciğer kolesterol oluşumunda hız kısıtlayıcı basamak olan HMG-Ko A redüktaz enzimini yarışmalı olarak inhibe ederler. Bu enzim HMG-Ko A'nın mevalonik aside dönüşmesini katabolize eder ve bu inhibisyonla statinler mevalonik asitten kolesterol oluşumunu önler.<sup>[7]</sup> Hem kolesterol oluşumunun azalması, hem de buna bağlı olarak plazma kolesterol düzeyinin düşmesine yanıt olarak hepatositlerdeki LDL-kolesterol reseptor sayısı artar. Böylece, plazma LDL-kolesterol temizlenmesinde artış olur ve plazma LDL-kolesterol düzeyleri düşer.<sup>[8]</sup> Ayrıca, statinler apolipoprotein A-1 oluşumunu artırarak plazma TG düzeylerinde azalmaya ve plazma HDL-kolesterol düzeylerinde artışa neden olur.<sup>[9]</sup> Bu antilipidemik etkilerinin yanı sıra, pleiotropik etkiler olarak adlandırılan endotel fonksiyonlarının korunması ve düzeltilmesi, aterom plağı stabilizasyonu, enflamasyon ve oksidatif stresin azaltılması gibi etkileri de vardır.<sup>[10]</sup> Mevalonik asit yıkımının statinler tarafından önlenmesi, farnesilpirofosfat (FPP) ve geranilgeranilpirofosfat (GGPP) gibi izoprenoidlerin oluşumunu engeller. Bu izoprenoidler, Ras, Rho, Rac ve Rap gibi hücre büyümesi ve sinyal iletiminde görev alan proteinlerin posttranslasyonel değişiminde görev alırlar.<sup>[11]</sup> İzoprenilasyon ile olan bu ilişki, statinlerin hücre büyümesi, hücre çoğalması ve apoptoz üzerine olan etkilerini açıklamaktadır.

### Statinlerin güvenilirliği

Uzun dönem tedavi süresince statinler genellikle iyi tolere edilirler ve yan etki sıklığı düşüktür. En sık görülen iki yan etki, karaciğer ve iskelet kası enzimlerinde yükselmedir. Karaciğer enzimlerinde normalin üç katına kadar olan asemptomatik yükselmeler genellikle geçici ve doz ile ilişkilidir, tipik olarak normale döner. İyi huylu kas ağrılarında kas hastalığına (kas ağrısı ya da güçsüzlüğü ile birlikte kas enzimlerinde 10 kat artış) ve kas erimesine (kas hastalığı sıklığı %0.1-0.5 iken, kas erimesi sıklığı %0.02-0.04) kadar değişen iskelet kası bozuklukları doza bağımlıdır ve risk statin metabolizmasını

yavaşlatan ilaçların birlikte kullanılması ile artmaktadır.<sup>[12,13]</sup> Ayrıca, statinlerle görülebilecek bu yan etkiler genellikle hafif seyretmekte ve tedavinin kesilmesiyle ya da tedavinin kesilmesine gerek kalmadan da gerilemektedir. Uzun dönem statin tedavisiyle elde edilebilecek yararlar yan etki riskinden çok daha fazladır.

### Kardiyovasküler hastalıklar

Çeşitli hasta grupları ile yapılan çalışmalarda, değişik serum kolesterol düzeylerine sahip ve koroner arter hastalığı açısından farklı risk gruplarında yer alan kişilerde statin kullanımı ile KV hastalıklar arasındaki ilişki incelenmiştir. Genel olarak bakıldığında, statinlerin birincil korunmada kullanımını değerlendiren çalışmalarda birbirleriyle çelişkili olabilecek sonuçlar bildirildiği göze çarpmaktadır. Bu konudaki temel çalışmaların da dahil olduğu bir toplu çözümlemede, çalışma koşullarına göre birincil ve ikincil korunma kollarını da içermek koşuluyla toplam 42848 hasta incelenmiştir (Tablo 1). Statin tedavisi ile önemli koroner olaylarda %29.2, önemli serebrovasküler olaylarda %14.4 ve revaskülarizasyon işlemlerinde %33.8 oranında azalma saptanmıştır.<sup>[14]</sup> Kardiyovasküler ölümlerde istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan %22.6 oranında azalma izlenirken, tüm nedenlere bağlı ölümlerde belirgin bir azalma gözlenmemiştir. Diğer taraftan, kanser sıklığında ya da karaciğer ve kas enzimlerinde bir artış saptanmamıştır.

Sadece birincil korunma koluna sahip hastaları içeren AFCAPS/TexCAPS çalışmasında (The Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study), ortalama TK ve LDL-kolesterol düzeylerine sahip 6605 asemptomatik kişide (997'si menopoz geçirmiş kadın; yaş dağılımı erkeklerde 45-73, kadınlarda 55-73) günlük lovastatin 20-40 mgr kullanımının ilk akut önemli koroner olayı (ölümle sonuçlanan ya da sonuçlanmayan miyokard enfarktüsü (ME), kararsız anjina pektoris ya da ani kardiyak ölüm) önlemedeki etkinliği araştırılmıştır. Plasebo grubuna kıyasla, TK, LDL-kolesterol ve TG düzeylerinde belirgin düşüşler sağlanmıştır. Diğer taraftan, lovastatin ile ilk akut önemli koroner olayın önlenmesinde %37 oranında azalma gözlenmiştir. Kadınlardaki risk azalması erkeklerle benzer oranda olmasına rağmen, bu sonuç olay sıklığının az olmasından dolayı istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Ayrıca, bu çalışma hem kadın hem de erkek grubunda ölümlerde azalmayı ayrı ayrı değerlendirecek şekilde planlanmamıştır.<sup>[15,16]</sup>

**Tablo 1. Statinlerin birincil korunmada kullanımını değerlendirilen randomize, kontrollü çalışmalar (14 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır.)**

	WOSCOPS	AFCAPS/ TexCAPS	PROSPER	ALLHAT-LLT	ASCOT-LLA	HPS	CARDS
Hasta sayısı (Statin/Kontrol)	3302 / 3293	3304 / 3301	1585 / 1654	5170 / 5185	5168 / 5137	1455 / 1456	1428 / 1410
Ortalama takip süresi (yıl)	4.9	5.2	3.2	4.8	3.3	4.8	3.9
Birincil korunma grubundaki hasta oranı (%)	83.8	100	100	85.8	81.5	100	100
İlaç ve doz (mgr/dl)	Pravastatin 40	Lovastatin 20-40	Pravastatin 40	Pravastatin 20-40	Atorvastatin 10	Simvastatin 40	Atorvastatin 10
Yaş (yıl)	55.3	58.0	75	66.4	63.1	Veri yok	61.5
Erkek (%)	100	85	42	51	81.1	Veri yok	68
Diyabet (%)	1.0	3.8	12.2	34.4	24.3	100	100
Sigara (%)	44	13	33.4	23.3	33.2	Veri yok	22

WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) – Hiperlipidemili erkek hastalar;

AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study)– Ortalama ya da ortalamasının altında kolesterol düzeyine sahip hastalar;

PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) – En az 1 kardiyovasküler risk faktörüne sahip yaşlı hastalar;

ALLHAT-LLT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) – Hipertansiyon, orta düzeyde hiperlipdemi ve en az ek 1 kardiyovasküler risk faktörüne sahip hastalar;

ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm) – Hipertansiyon, ortalama ya da düşük kolesterol düzeyi ve en az 3 kardiyovasküler risk faktörüne sahip hastalar;

HPS (Heart Protection Study - diabetic subgroup publication)– Diyabeti olan yüksek riskli hastalarda altgrup çalışması;

CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study)– Yüksek LDL-kolesterol düzeyine sahip olmayan hastalar.

Sadece birincil korunma konusunda ikinci çalışma olan ASCOT-LLA çalışmasında (The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm), ortalama ya da düşük kolesterol düzeylerine sahip ve bunun dışında en az üç risk faktörü olan hipertansif 10297 hasta (1942'si kadın) atorvastatin ya da plasebo kollarına randomize edilmiş ve birincil son nokta olan ölümlerle sonuçlanan ya da sonuçlanmayan ME riskinde %36 oranında azalma sağlanmıştır. Sadece kadınlara bakıldığında, atorvastatin grubunda 19 olay, plasebo grubunda ise 17 olay görülmüş ve sonuç istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.<sup>[17]</sup>

Son dönemde yayımlanan JUPITER çalışmasında (The Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), LDL-kolesterol düzeyleri 130 mgr/dl'nin altında ve yüksek duyarlıklı C-reaktif protein düzeyleri 2 mgr/l'ten veya üstünde olan toplam 17802 sağlıklı kişi (6801'i kadın) rosuvastatin ve plasebo gruplarına ayrılmış ve ME, inme, arteriyel revaskülarizasyon, kararsız anjina pektoris nedeni ile hastaneye yatış ya da ölüm birleşik birincil son noktalar açısından takip edilmiştir. Ortalama 1.9 yıllık takip

süresi sonunda rosuvastatin 20 mgr ile tüm çalışma grubunda birincil son noktalarda %44 oranında azalma görülürken, kadın alt grubunda ise bu oran %46 bulunmuştur.<sup>[18]</sup>

Sonuç olarak, AFCAPS/TexCAPS ve ASCOT-LLA çalışmalarında statinlerin kadınlarda birincil korunmada koroner ölümü azalttığına dair kanıt bulunmamaktadır; ancak, buradaki risk azalmasının erkeklerle benzer olduğu da unutulmamalıdır. Ayrıca, son dönemde yayımlanan JUPITER çalışmasının kadın kolunda, statinlerin birincil korunmada kullanımında ölümü azalttığı da gösterilmiştir. Diğer taraftan, güncel NCEP ATP III kılavuzu, kanıtlanmış koroner arter hastalığı olmasa dahi, risk düzeylerine göre belirli değerlerin üzerinde LDL-kolesterol düzeylerine sahip kadınlarda statin kullanımını önermektedir. Güncel kılavuzun JUPITER çalışmasını içermediği ve ileriki dönemde yayımlanacak bir kılavuzda bu çalışma sonuçlarının da dikkate alınmasıyla birlikte KV hastalıklarının birincil korunmasında yeni öneriler gelebileceği unutulmamalıdır.

**Atriyum fibrilasyonu.** Atriyum fibrilasyonu (AF) en sık görülen kardiyak aritmidir. Tanı ve tedavideki

gelişmelere rağmen halen önemli bir ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. Ateroskleroz gelişimi için risk olarak kabul edilen yaş, obezite ve hipertansiyon gibi faktörlerin AF ile ilişkili olması, AF ile aterosklerotik damar hastalığı arasında bağlantı olabileceğini düşündürmektedir.<sup>[19]</sup> Ayrıca, renin anjiyotensin sistem aktivitesindeki artışla AF gelişimi arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Anjiyotensin II, kardiyak miyositler, vasküler düz kas hücreleri ve fibroblastlar üzerine olan büyümeyi uyarıcı etkisi ile atriyumlarda yeniden şekillenmeye ve fibroziste artışa bağlı olarak AF gelişimine neden olabilmektedir.<sup>[20]</sup> Renin anjiyotensin sisteminin baskılanmasının AF sıklığını azaltabilmesi bu ilişkiyi desteklemektedir.<sup>[21]</sup> Dislipidemi ve renin anjiyotensin sistemi arasındaki ilişkiye ait kanıtların bulunması ve statinlerin kolesterol seviyesiyle birlikte oksidatif stresi de azaltması, statinlerin AF'yi önlemedeki antiaritmik etkilerini düşündürmektedir.<sup>[22,23]</sup> Ayrıca, statinlerin otonom sinir sistemi üzerindeki düzenleyici işlevinin olması, özellikle ameliyat sonrası sempatik aktivite artışına bağlı gelişen AF'nin önlenmesindeki antiaritmik etkiyi açıklamaktadır.<sup>[24]</sup>

Koroner arter hastalığı bilinen ve menopoz geçirmiş 2673 kadını içeren HERS çalışmasında (Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study), statin kullananlarda hem başlangıçtaki AF oranı, hem de çalışma süresince yeni gelişen AF'li hasta sayısı daha düşük bulunmuştur.<sup>[25]</sup> Ancak, bu çalışmada AF takibinin sadece yıllık elektrokardiyogram ile yapılması nedeniyle olası AF ataklarının yeterince saptanmamış olabileceği unutulmamalıdır.

### Osteoporoz

Statinlerin kemik metabolizması üzerine olan etkileri, biofosfonatların osteoklastlar üzerine olan sitotoksik etkilerine benzemektedir.<sup>[26]</sup> Statinler mevalonat oluşumunu engelleyerek FPP ve GGPP'yi azaltırken, biofosfonatlar da FPP sentaz enzimini inhibe ederek osteoklastların aktivasyonunu sağlayan FPP ve GGPP'yi inhibe ederler.<sup>[27]</sup> Ayrıca, statinler, osteoblast farklılaşmasını ve böylece kemik oluşumunu sağlayan kemik morfojenik protein 2'yi aktive eder.<sup>[28]</sup>

Statinlerin kemik mineral yoğunluğu üzerine olan etkileri ile ilgili randomize, plasebo kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Gözlemsel çalışmaların sonuçları ise çelişkilidir. Chung ve ark.nın<sup>[29]</sup> yaptığı geriye dönük bir çalışmada, 69 diyabetik hasta (36'sı statin kullanan) 15 aylık dönem süresince değerlendirilmiş ve statin kullanan grupta femur boynu kemik yoğunluğunda %0.88 anlamlı bir artış olurken,

kontrol grubunda %1.03 oranında azalma saptanmıştır. Finlandiya'da OSTPRE çalışmasında (Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study), yaşları 53 ile 64 arasında değişen 620 kadın 2.8-5.4 yıl boyunca takip edilmişlerdir.<sup>[30]</sup> Hastalar sürekli statin kullanan 55 kadın, aralıklı statin kullanan 63 kadın, statin kullanmayan hiperkolesterolemisi olan 142 kadın ve statin kullanmayan ve hiperkolesterolemi tanımlamayan 360 kadın olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. İzlem sonunda gruplar arasında hem spinal hem de femoral yıllık kemik yoğunluğu değişimi açısından fark saptanmamıştır. Fluvastatin ve pravastatinin etkilerinin araştırıldığı başka bir çalışmada, bir yıllık takip sonunda tüm vücut kemik yoğunluğunda her iki ilaçla herhangi bir artış gözlenmezken, vertebra kemik yoğunluğunda fluvastatin alan grupta %1 artış, pravastatin alan grupta ise %2 azalma görülmüştür.<sup>[31]</sup>

Statinlerin kırık riski ile ilişkisi 1375 kadının katıldığı bir çalışmada (Geelong Osteoporosis Study) incelenmiştir.<sup>[32]</sup> Kırık grubundaki 573 hastanın 16'sının, kırık gelişmeyen 802 hastanın ise 53'ünün statin kullandığı bu çalışmada, statin kullanımı ile kırık riskinde %60 oranında azalma sağlanmış olsa da, hasta grubunun küçük olması nedeniyle bu bulgu sınırlı olarak değerlendirilmiştir.

Kırık klinik merkezde yürütülen bir başka çalışmada (Women's Health Initiative Observational Study) menopoz geçirmiş 93716 kadının (7846'sı statin kullanıyor) kalça, bilek ve diğer kırık bilgileri incelenmiş ve 3.9 yıllık takip süresinin sonunda statin kullanımı ile kırık riskinde azalma arasında ilişki kurulamamıştır.<sup>[33]</sup>

LIPID çalışmasında (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease) pravastatinin kırık sıklığına etkisi incelendiğinde, hem tüm çalışma grubunda, hem de kadın altgrubunda pravastatin ve plasebo arasında fark saptanmamıştır. Altmış beş yaş ve üstü hastalarda da bulgular benzerdir.<sup>[34]</sup>

Simvastatinin değerlendirildiği bir çalışmada (MRC/BHF Heart Protection Study-HPS) gerek herhangi bir kırık açısından, gerekse kalça, bilek ya da omurganın osteoporozla ilişkili kırıkları açısından değerlendirildiğinde simvastatin grubuyla plasebo grubu arasında fark saptanmamıştır.<sup>[35]</sup>

Statinlerin kırık riskine etkilerini inceleyen bir toplu çözümlemeye, olgu ve kohort çalışmalarında olumlu bir etki görülebilirken (kırık riskinde %23 azalma), randomize çalışmaların (LIPID, 4S, AFCAPS/TexCAPS, HPS) *post-hoc* analizlerinde böyle bir bulgu saptanmamıştır.<sup>[36]</sup>

Statinlerin kemik metabolizması üzerine olumlu etkileri olabilir, ancak bugüne kadar kırık riskini azalttıkları yönünde net bilgiler bulunmamaktadır. Statinlerin kırıkların önlenmesinde ya da osteoporozun tedavisinde kullanımları ile ilgili ileriye dönük, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Meme kanseri

Statinlerin *in vitro* ortamda meme kanseri hücrelerinin gelişimini hücre siklusunun G1-S fazında durdurduğu bilinmektedir.<sup>[37,38]</sup> Statinlerin apoptotik etkileri izoprenilasyonun engellenmesinden kaynaklanmaktadır.<sup>[39]</sup> *In vivo* çalışmalarda fare meme tümörü modellerinde lovastatin ve simvastatinin tümör oluşumunu azalttığı ve metastazı engellediği bildirilmiştir.<sup>[40,41]</sup>

Pravastatinin koroner arter hastalığından ikincil korunmadaki etkinliğini değerlendiren CARE çalışmasında (Cholesterol and Recurrent Events), 4 ile 6.2 yıl izlem süresince statin kullanımı ile meme kanseri riskinde 12 kat artış saptanmış,<sup>[42]</sup> ancak, bu sonuç çalışmanın plasebo kolunda beklenenden daha düşük meme kanseri olgusu saptanması ile ilişkilendirilmiştir.<sup>[43]</sup> Pravastatin ile ilgili diğer çalışmalarda meme kanseri riskinde artış gözlenmezken, statinlerle ilgili diğer randomize önemli çalışmalarda da böyle bir bulgu bildirilmemiştir.<sup>[44-46]</sup>

Kanada'nın Saskatchewan bölgesindeki sağlık kayıtlarının geriye dönük analizinde statin kullanımı ve meme kanseri arasındaki ilişki incelenmiştir. Burada 1989 ile 1997 yılları arasında en az bir kez statin kullanan 13592 kadın ile statin kullanmayan benzer yaş grubundaki 53880 kadın karşılaştırılmıştır. Tüm kadınlar arasında 879 meme kanseri olgusu görülmüştür. Elli beş yaş altındaki kadınlarda statin ve meme kanseri arasında ilişki saptanmazken, 55 yaş üstü statin kullanan kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış saptanmıştır.<sup>[47]</sup>

Bir başka çalışmada (Nurses' Health Study) 75828 kadın 12 yıla varan takip boyunca incelenmiş ve statin kullanımı ile meme kanseri riskinde artış arasında ilişki saptanmamıştır.<sup>[48]</sup>

Menopoz geçirmiş 156351 kadının ortalama 6.7 yıl boyunca izlendiği Women's Health Initiative çalışmasında 4383 kadında meme kanseri gelişmiştir. Statin kullanan kadınlarda meme kanseri 1000 kadın yılında 4.09 iken, kullanmayanlarda 4.28 olarak saptanmıştır. Ancak, hidrofobik statin kullanan kadınlarda meme kanseri riskinde %18 oranında azalma görülmüştür.<sup>[49]</sup>

Sonuç olarak, statin kullanımı ve meme kanseri arasındaki ilişki şu ana kadar gözlemsel çalışmalar ve geriye dönük analizler ile sınırlıdır ve gözlemsel çalışmalarda elde edilen yararlı etkiler geriye dönük analizlerde net olarak ortaya konamamıştır. Statinlerin (özellikle hidrofobiklerin) meme kanseri ile ilişkisini ortaya koyacak ileriye dönük, randomize, plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Alzheimer hastalığı

Alzheimer hastalığı (AH) nörofibriller yumakların varlığı ve beta-amiloid proteinin intra- ve ekstrasvasküler birikimi ile karakterizedir.<sup>[50]</sup> Kortikal atrofının derecesi AH'deki demansın ağırlığı ile ilişkilidir. Alzheimer hastalığında, beyinde gösterilen amiloid plakların yapımında rol oynayan beta-amiloid proteinin, amiloid prekürsör proteinden oluşumunda kolesterol önemli rol oynamaktadır. Bir kolesterol transport proteini olan apolipoprotein E tip 4 (APOE4) polimorfizminin ateroskleroz ve amiloid plak oluşumunda risk artışı ile ilişkili olduğu bilinmektedir.<sup>[51,52]</sup> Ayrıca, epidemiyolojik çalışmalarda yüksek kolesterol düzeyi ile AH sıklığındaki artış ilişkili bulunmuştur.<sup>[53,54]</sup> Deneysel bir çalışmada, lovastatin ve simvastatin kortikal nöronal ve hipokampal hücre kültürlerinde beta-amiloid protein düzeylerini düşürmüştür.<sup>[55]</sup> Hiperkolesterolemik hastalarda lovastatin 10, 20, 40 ya da 60 mgr dozlarında üç ay süre ile kullanıldığında beta-amiloid protein düzeylerinde lovastatin doz artışı ile ilişkili olarak azalma saptanmıştır.<sup>[56]</sup> Hafif-orta düzeydeki AH'li hastalarda plasebo grubuna göre, atorvastatin kullanımı ile klinik sonuçlarda (geriatrik depresyon skalası, AH değerlendirme skalası gibi) olumlu sonuçlar elde edilmiştir.<sup>[57]</sup> Ancak, bu çalışmada atorvastatin kullanan hastalarda görülen olumlu bulguların, yüksek kolesterol düzeyine sahip, apolipoprotein E genotipi gösteren ve AH'nin erken dönemindeki hastalarda olduğu saptanmıştır.<sup>[58]</sup>

### Sonuç

Güncel NCEP ATP III kılavuzunda kadınlarda birincil korunmada statin tedavisi ilk seçenek olarak önerilmektedir. Menopoz sonrası KV hastalıklarının sıklığındaki artış dikkate alındığında, kadınlarda birincil korunmada statin tedavisinin daha optimal koşullarda kullanımı önem kazanmaktadır. JUPITER çalışmasıyla LDL-kolesterol hedefi yanı sıra yüksek duyarlılık C-reaktif protein düzeylerine göre de statin tedavisinin uygulanabileceği unutulmamalıdır. Kardiyovasküler hastalıklar dışında statinlerin kullanımı ile ilgili olarak ise ileriye dönük, randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

**KAYNAKLAR**

1. American Heart Association. 2000 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, Texas: AHA; 1999.
2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
3. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
4. Brown SA, Hutchinson R, Morrisett J, Boerwinkle E, Davis CE, Gotto AM Jr, et al. Plasma lipid, lipoprotein cholesterol, and apoprotein distributions in selected US communities. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1139-58.
5. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995;273:199-208.
6. Rosano GM, Fini M. Postmenopausal women and cardiovascular risk: impact of hormone replacement therapy. *Cardiol Rev* 2002;10:51-60.
7. Blumenthal RS. Statins: effective antiatherosclerotic therapy. *Am Heart J* 2000;139:577-83.
8. Karpuz H. Statinler ve kalp. In: Karpuz H, editör. *Statinler ve ötesi*. İstanbul: Simge Yayıncılık; 2004. s. 17-47.
9. Ashen MD, Blumenthal RS. Clinical practice. Low HDL cholesterol levels. *N Engl J Med* 2005;353:1252-60.
10. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1712-9.
11. Hall A. The cellular functions of small GTP-binding proteins. *Science* 1990;249:635-40.
12. Karpuz H. Hiperlipidemiye güncel yaklaşım. In: Öngen Z, editör. *Sık görülen kardiyolojik sorunlarda güncelleme*. Sempozyum Dizisi No: 40. İstanbul: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi; 2004. s. 69-74.
13. İkitimur B, Karpuz H. Statin tedavisi ve güvenilirliği (Uluslararası panellerden yansıyanlar). *Clin Med* 2007; 3:35-8.
14. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:2307-13.
15. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615-22.
16. Clearfield M, Downs JR, Weis S, Whitney EJ, Krueger W, Shapiro DR, et al. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS): efficacy and tolerability of long-term treatment with lovastatin in women. *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10:971-81.
17. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, 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 randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
18. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
19. European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society, Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:854-906.
20. Botto GL, Luzi M, Sagone A. Atrial fibrillation: the remodelling phenomenon. *Eur Heart J Suppl* 2003; 5:H1-H7.
21. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1832-9.
22. Lozano HF, Conde CA, Florin T, Lamas GA. Treatment and prevention of atrial fibrillation with non-antiarrhythmic pharmacologic therapy. *Heart Rhythm* 2005; 2:1000-7.
23. Rosenson RS. Statins in atherosclerosis: lipid-lowering agents with antioxidant capabilities. *Atherosclerosis* 2004; 173:1-12.
24. Liu T, Li GP. Statins may prevent postoperative atrial fibrillation through autonomic modulation. *Am J Cardiol* 2006;97:1266.
25. Pellegrini CN, Vittinghoff E, Lin F, Hulley SB, Marcus GM. Statin use is associated with lower risk of atrial fibrillation in women with coronary disease: the HERS trial. *Heart* 2009;95:704-8.
26. Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, Graham R, Russell G, Rogers MJ. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res* 1998;13:581-9.

27. Coons JC. Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors in osteoporosis management. *Ann Pharmacother* 2002;36:326-30.
28. Mundy G, Garrett R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999;286:1946-9.
29. Chung YS, Lee MD, Lee SK, Kim HM, Fitzpatrick LA. HMG-CoA reductase inhibitors increase BMD in type 2 diabetes mellitus patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1137-42.
30. Sirola J, Sirola J, Honkanen R, Kröger H, Jurvelin JS, Mäenpää P, et al. Relation of statin use and bone loss: a prospective population-based cohort study in early postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2002;13:537-41.
31. Watanabe S, Fukumoto S, Takeuchi Y, Fujita H, Nakano T, Fujita T. Effects of 1-year treatment with fluvastatin or pravastatin on bone. *Am J Med* 2001;110:584-7.
32. Pasco JA, Kotowicz MA, Henry MJ, Sanders KM, Nicholson GC; Geelong Osteoporosis Study. Statin use, bone mineral density, and fracture risk: Geelong Osteoporosis Study. *Arch Intern Med* 2002;162:537-40.
33. LaCroix AZ, Cauley JA, Pettinger M, Hsia J, Bauer DC, McGowan J, et al. Statin use, clinical fracture, and bone density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Ann Intern Med* 2003;139:97-104.
34. Reid IR, Hague W, Emberson J, Baker J, Tonkin A, Hunt D, et al. Effect of pravastatin on frequency of fracture in the LIPID study: secondary analysis of a randomised controlled trial. Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease. *Lancet* 2001;357:509-12.
35. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
36. Toh S, Hernández-Díaz S. Statins and fracture risk. A systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:627-40.
37. Mueck AO, Seeger H, Wallwiener D. Comparison of the proliferative effects of estradiol and conjugated equine estrogens on human breast cancer cells and impact of continuous combined progestogen addition. *Climacteric* 2003;6:221-7.
38. Seeger H, Wallwiener D, Mueck AO. Statins can inhibit proliferation of human breast cancer cells in vitro. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003;111:47-8.
39. Wong WW, Dimitroulakos J, Minden MD, Penn LZ. HMG-CoA reductase inhibitors and the malignant cell: the statin family of drugs as triggers of tumor-specific apoptosis. *Leukemia* 2002;16:508-19.
40. Alonso DF, Farina HG, Skilton G, Gabri MR, De Lorenzo MS, Gomez DE. Reduction of mouse mammary tumor formation and metastasis by lovastatin, an inhibitor of the mevalonate pathway of cholesterol synthesis. *Breast Cancer Res Treat* 1998;50:83-93.
41. Farina HG, Bublik DR, Alonso DF, Gomez DE. Lovastatin alters cytoskeleton organization and inhibits experimental metastasis of mammary carcinoma cells. *Clin Exp Metastasis* 2002;19:551-9.
42. Coogan PF, Rosenberg L, Palmer JR, Strom BL, Zauber AG, Shapiro S. Statin use and the risk of breast and prostate cancer. *Epidemiology* 2002;13:262-7.
43. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
44. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
45. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
46. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
47. Beck P, Wysowski DK, Downey W, Butler-Jones D. Statin use and the risk of breast cancer. *J Clin Epidemiol* 2003;56:280-5.
48. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Serum lipids, lipid-lowering drugs, and the risk of breast cancer. *Arch Intern Med* 2005;165:2264-71.
49. Cauley JA, McTiernan A, Rodabough RJ, LaCroix A, Bauer DC, Margolis KL, et al. Statin use and breast cancer: prospective results from the Women's Health Initiative. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:700-7.
50. Kril JJ, Halliday GM. Alzheimer's disease: its diagnosis and pathogenesis. *Int Rev Neurobiol* 2001;48:167-217.
51. Bales KR, Verina T, Dodel RC, Du Y, Altstiel L, Bender M, et al. Lack of apolipoprotein E dramatically reduces amyloid beta-peptide deposition. *Nat Genet* 1997;17:263-4.
52. Wolozin B. A fluid connection: cholesterol and Aβeta. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:5371-3.
53. Jarvik GP, Wijsman EM, Kukull WA, Schellenberg GD, Yu C, Larson EB. Interactions of apolipoprotein E genotype, total cholesterol level, age, and sex in prediction of Alzheimer's disease: a case-control study. *Neurology* 1995;45:1092-6.
54. Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, Erkinjuntti T, Ehnholm C, Kivinen P, et al. Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 1998;17:14-20.
55. Fassbender K, Simons M, Bergmann C, Stroick M, Lutjohann D, Keller P, et al. Simvastatin strongly reduc-

- es levels of Alzheimer's disease beta-amyloid peptides Abeta 42 and Abeta 40 in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:5856-61.
56. Friedhoff LT, Cullen EI, Geoghagen NS, Buxbaum JD. Treatment with controlled-release lovastatin decreases serum concentrations of human beta-amyloid (A beta) peptide. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001;4:127-30.
57. Sparks DL, Sabbagh MN, Connor DJ, Lopez J, Launer LJ, Browne P, et al. Atorvastatin for the treatment of mild to moderate Alzheimer disease: preliminary results. *Arch Neurol* 2005;62:753-7.
58. Sparks DL, Connor DJ, Sabbagh MN, Petersen RB, Lopez J, Browne P. Circulating cholesterol levels, apolipoprotein E genotype and dementia severity influence the benefit of atorvastatin treatment in Alzheimer's disease: results of the Alzheimer's Disease Cholesterol-Lowering Treatment (ADCLT) trial. *Acta Neurol Scand Suppl* 2006;185:3-7.