

Pleiotrope Statineffekte

Jonas Rutishauser

Medizinische Klinik B, Spitalzentrum Biel



Quintessenz

- Pleiotrope Statineffekte sind Wirkungen, die unabhängig vom Haupteffekt, der Senkung des LDL-Spiegels, auftreten.
- Pleiotrope Statineffekte kommen u.a. durch die Verminderung der intrazellulären Konzentration von Zwischenprodukten des Cholesterinsynthesewegs (Mevalonat und die Isoprenoide Geranyl-Pyrophosphat und Farnesyl-Pyrophosphat) zustande.
- Am besten belegt, meist durch Studien an In-vitro- und Tiermodellen, sind entzündungshemmende und immunmodulatorische Wirkungen sowie die Stimulation des Knochenwachstums. Statine sind jedoch nicht etabliert in der Behandlung der Osteoporose, rheumatoiden Arthritis oder multiplen Sklerose.
- Klinisch relevante pleiotrope Effekte auf kardiovaskuläre Endpunkte können vermutet werden; wie wichtig ihr Beitrag dazu ist, wird derzeit prospektiv untersucht.
- Es gibt bisher keine prospektiven kontrollierten Daten zur Wirkung auf Krebs, Frakturrisiko oder die metabolische Kontrolle aus eigens dafür geplanten Studien.
- Spezifische Therapieindikationen ausserhalb der LDL-Senkung lassen sich aufgrund der pleiotropen Effekte für Statine bisher nicht ableiten.

Summary

Pleiotropic effects of statins

- *Statins show pleiotropic effects that occur irrespective of their ability to lower LDL cholesterol levels.*
- *These effects mainly result from diminishing the intracellular pool of mevalonate, geranyl-pyrophosphate and farnesyl-pyrophosphate, intermediates of the cholesterol biosynthesis.*
- *Despite convincing data from in vitro and animal studies and a limited number of controlled human studies on autoimmune disease, the role of statins in the treatment of osteoporosis, rheumatoid arthritis, or multiple sclerosis has not been established.*
- *Immunomodulatory and anti-inflammatory properties are among the best-studied pleiotropic effects of statins, but whether they contribute substantially to the cardiovascular benefit elicited by statins has not been proven unequivocally.*
- *Adequately powered prospective studies on fracture risk, cancer incidence or metabolic control are lacking.*
- *Specific therapeutic indications for statins apart from lowering LDL cholesterol levels cannot be deduced from their pleiotropic effects.*

Einführung

Statine haben im klinischen Alltag angesichts der hohen Prävalenz und Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen einen sehr grossen Stellenwert. Sie gehören zu den beststudierten und bewährtesten Medikamenten überhaupt, und trotz initialen Bedenken, dass Cholesterinsenker schwerwiegende Nebenwirkungen haben könnten [1], haben die Statine zwischenzeitlich längst ihr sehr günstiges Risikoprofil unter Beweis gestellt. Hauptwirkung ist die Senkung des atherogenen LDL-Cholesterins. Statine, übrigens ursprünglich aus *Penicillium citrinum* isoliert [2], hemmen das geschwindigkeitsbestimmende Enzym der Cholesterinbiosynthese, die Hydroxymethyl Glutaryl-Coenzym A (HMG-CoA)-Reduktase (Abb. 1 [6]). Seit der ersten Megastudie mit Simvastatin (4S-Studie [3]) haben zahlreiche randomisierte Studien sowohl im Setting der Primär- als auch Sekundärprophylaxe relevante kardiovaskuläre Risikoreduktionen an Zehntausenden von Patientinnen und Patienten unter Beweis gestellt [4]. Dabei wurde klar, dass die relative Risikoreduktion weitgehend unabhängig vom Ausgangs-Cholesterinspiegel auftritt und vom Ausmass der LDL-Absenkung abhängt. Entgegen früherer Annahmen wurde z.B. durch die «Heart Protection Study» [5] gezeigt, dass es keinen LDL-Schwellenwert gibt, dessen Unterschreitung ohne weiteren Benefit bliebe. Aufgrund von neuen Studien, etwa dem TNT-Trial, [6] wurden die LDL-Zielwerte laufend nach unten angepasst, vor allem bei hohem kardiovaskulärem Risiko [7]. Zur Abschätzung des 10-Jahres-Risikos als Basis für den Therapieentscheid dienen verschiedene Scores (cf. Empfehlungen der Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose der Schweiz. Gesellschaft für Kardiologie [www.agla.ch] [8]).

Pleiotrope Effekte: Was ist damit gemeint?

Im Zusammenhang mit Arzneimitteln bedeutet pleiotrop (wörtlich: «vielseitig wirkend»), dass Effekte nachweisbar sind, die unabhängig vom Hauptwirkungsmechanismus auftreten. Im Fall der Statine meint man damit Wirkungen unab-

hängig von der LDL-Absenkung. Sie lassen sich durch die molekulare Wirkweise der HMG-CoA-Reduktasehemmer erklären. Auf dem Syntheseweg des Cholesterins entstehen im Mevalonat-Stoffwechsel die Intermediärprodukte Geranylpyrophosphat und Farnesylpyrophosphat, sogenannte Isoprenoide (Abb. 1). Diese lipophilen Moleküle werden im Rahmen von posttranslationalen Modifikationen an verschiedene intrazelluläre Signalmoleküle gebunden. Insbesondere GTP-bindende Proteine wie Rac, Rho oder Ras benötigen für ihre korrekte Lokalisation und Funktion die Isoprenylierung durch Geranylge-

ranylpyrophosphat bzw. Farnesylpyrophosphat. Ras und Rho regulieren den Zellzyklus. Rho spielt eine wichtige Rolle in der Funktion des Zytoskeletts, der Aktivierung von glatten Muskelzellen und des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors (PAI) und der Hemmung der endothelialen NO-Synthetase (eNOS) sowie des Gewebs-Plasminogen-Aktivators (tPA) [9]. Die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase führt nicht nur zu einer Verminderung der Cholesterinsynthese, sondern verringert auch die Verfügbarkeit von Isoprenoiden und verkleinert damit den intrazellulären Pool von prenylierten Signalmolekülen. So kann z.B. die «plaque-stabilisierende» Wirkung der Statine über eine Verminderung des oxidativen Stress, Hemmung der Immigration von Entzündungszellen und Bremsung der lokalen Gerinnungsvorgänge erklärt werden. Von Mevalonat wurde zudem gezeigt, dass es über den PI3-Kinase-Pathway die Angiogenese hemmt [10] und via Expression von «bone morphogenetic protein-2» (BMP-2) die Knochenneubildung stimuliert [11]. Ein dritter, vom Cholesterin-Syntheseweg gänzlich unabhängiger pleiotroper Mechanismus ist die Bindung von Statinen an das Integrin «lymphocyte function-associated antigen-1» (LFA-1) auf weissen Blutzellen [12], wodurch die Hemmung der Leukozyten-Adhäsion und Extravasation in Entzündungsgebiete erklärt werden kann. Mit einem synthetischen Statin-Analogen konnte auf diesem Weg im Mausmodell eine chemisch induzierte Peritonitis verhindert werden. Aufgrund der hier kurz skizzierten molekularen Mechanismen wird klar, dass Statine eine Vielzahl von Wirkungen entfalten können, die über die LDL-Senkung hinausgehen. Viele Daten sind vorhanden aus Zellkultur oder Tiermodellen, die Relevanz der pleiotropen Statin-Effekte im klinischen Setting gibt jedoch noch immer zu einigen Diskussionen Anlass.

Entzündungshemmung und Immunmodulation

Interessanterweise treten beinahe die Hälfte der kardiovaskulären Ereignisse bei Individuen mit normalem oder sogar tiefem LDL auf. Zudem erwies sich in mehreren Studien die relative kardiovaskuläre Risikoreduktion unter Statinen als unabhängig vom Ausgangs-LDL-Spiegel. Statine senken auch das Risiko des ischämischen Hirninfarktes in einem ähnlichen Ausmass, wie dies für koronare Ereignisse gezeigt wurde [13], obschon die Assoziation zwischen LDL-Spiegel und Hirninfarkt-Risiko viel schwächer ist als bei der koronaren Herzkrankheit.

Wie können diese Befunde interpretiert werden? Arbeiten der letzten Jahre haben darauf hingewiesen, dass entzündliche Prozesse, reflektiert durch erhöhte CRP-Spiegel, einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor darstellen [14–17].

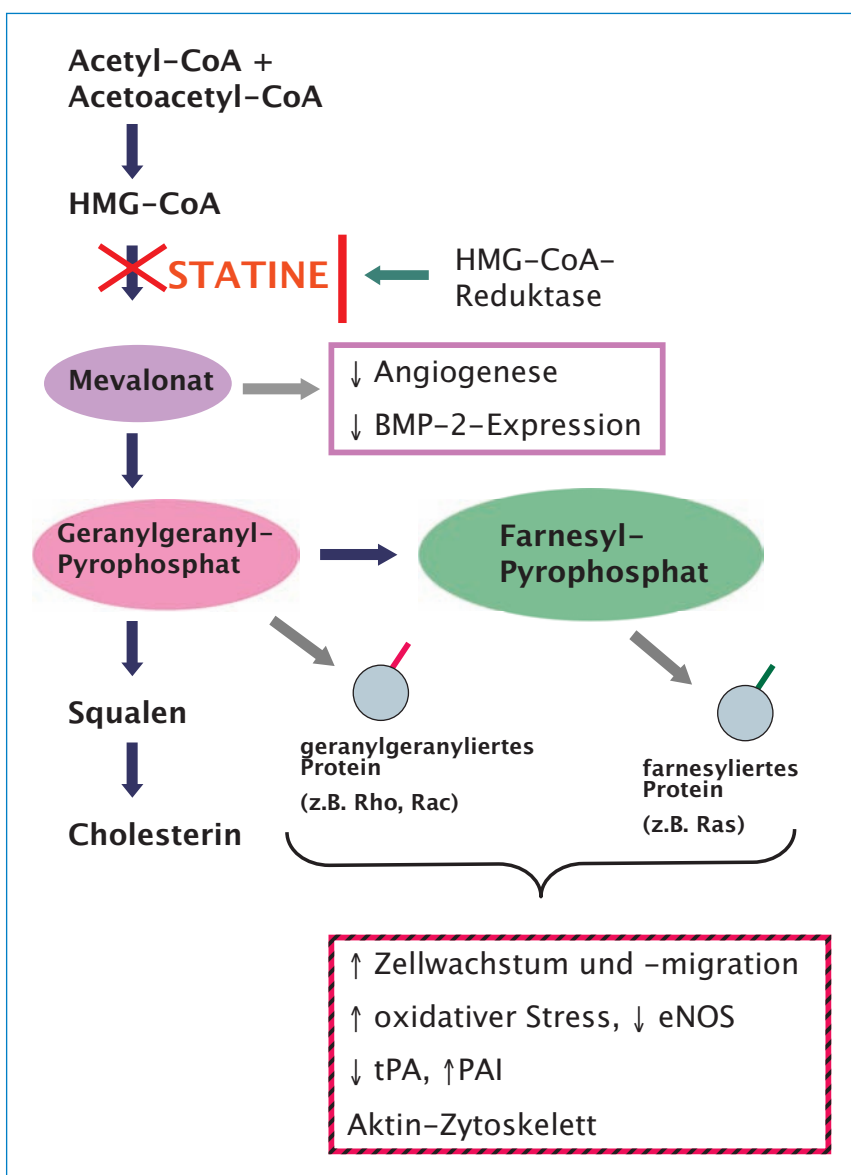


Abbildung 1

Pleiotrope Statineffekte.

Darstellung des Cholesterinsynthesewegs und der durch Zwischenprodukte vermittelten Effekte (Kasten). Die blauen Pfeile symbolisieren z.T. mehrere nicht einzeln angegebene Syntheseschritte. Mevalonat beeinflusst Angiogenese und Knochenwachstum. Die Isoprenoide Geranylpyrophosphat und Farnesylpyrophosphat dienen der posttranslationalen Modifikation verschiedener Signalmoleküle, welche u.a. Zellwachstum, Thrombolysen und Zellmotilität regulieren. Hemmung der HMG-CoA-Reduktase durch ein Statin vermindert den Mevalonat- und Isoprenoid-Pool, mit entsprechenden Auswirkungen auf die erwähnten Vorgänge.

Interessanterweise senken Statine das CRP unabhängig von ihrem Effekt auf das LDL-Cholesterin [18]. Post-hoc-Analysen von AFCAPS/TextCAPS, einer Primärpräventionsstudie mit Lovastatin [19], bestätigten den Effekt der CRP-Senkung. Dabei führte die Statintherapie zu einer kardiovaskulären Risikoreduktion auch bei Patienten mit niedrigem Ausgangs-LDL, jedoch erhöhtem CRP-Spiegel [20]. Ähnliches konnte für die PROVE IT-Studie [21] gezeigt werden, in die Patienten mit akutem Koronarsyndrom eingeschlossen wurden. Unabhängig vom erreichten LDL-Spiegel erlitten jene Patienten seltener ein Rezidivereignis, bei denen unter Statintherapie ein CRP von <2 mg/L erreicht wurde [22]. Aufgrund solcher Beobachtungen wurde vor einigen Jahren die prospektive JUPITER-Studie mit Atorvastatin gestartet [23]. Dabei soll im Primär-Präventions-Setting bei Patienten mit relativ tiefem LDL ($3,36$ mmol/L), aber erhöhtem CRP (>2 mg/L gemessen mit einem hochsensitiven Assay) prospektiv geprüft werden, ob die Statintherapie das Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis verringert. Kritische Stimmen haben jedoch darauf hingewiesen, dass die CRP-Spiegel intraindividuell beträchtlich schwanken [24]. Dies hat offenbar dazu geführt, dass die Rekrutierungsfrequenz für JUPITER in Europa sehr niedrig ist [25]. Bis zum Abschluss dieses Manuskriptes sind die Resultate des JUPITER-Trials nicht publiziert.

Interessante Beobachtungen wurden im Zusammenhang mit dem Risiko für Sepsis gemacht. Eine Kohortenstudie bei Patienten nach akutem Koronarsyndrom zeigte, dass die Verabreichung eines Statins zu einer relativen Risikoreduktion von 19% führte, über die nächsten zwei Jahre eine Sepsis zu erleiden [26]. Statine zeigen in der Tat Effekte auf verschiedenste Entzündungsvorgänge [27]. In vitro hemmen sie z.B. die Interferon- γ -induzierte Expression von Major-histocompatibility-complex-class-II (MHC II) -Molekülen auf menschlichen Endothelzellen und Makrophagen [28]; sie hemmen auch die Aufnahme von HIV in Lymphozyten, und eine unkontrollierte Studie mit sechs HIV-infizierten Patienten im CDC-Stadium A1 ergab, dass die Behandlung mit Lovastatin zu einer Reduktion der Viruslast führte [29]. Eine weitere observationelle Studie fand eine deutliche Reduktion der COPD- und influenzaassoziierten Mortalität bei Patienten, die Statine einnahmen [30]. Solche Beobachtungen haben zu Spekulationen über die Rolle von Statinen bei der erfolgreichen Infektabwehr und Sepsisbekämpfung geführt [31], aber randomisierte kontrollierte Studien dazu fehlen bisher. Ähnliches gilt für die multiple Sklerose, wo Open-label-Studien an kleinen Zahlen von Patienten mit remittierender Erkrankung zwar einen Rückgang der ZNS-Läsionen im MRI, jedoch keinen signifikanten Effekt auf klinische Parameter gefunden haben [32, 33]. Etwas anders präsentiert sich die Situation bei der rheumatoiden Arthritis. Dort hat eine randomisierte, plazebo-

kontrollierte Studie an 116 Patienten einen zwar bescheidenen, aber nachweisbaren Effekt auf einen klinischen Aktivitätsscore gezeigt [34]. Dennoch ist bisher keine prominente Rolle für Statine in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis erkennbar [35].

Statine und Krebs

In-vitro-Daten geben Hinweise auf eine antitumoröse Wirkung von verschiedenen Statinen [36, 37]. Dennoch zeigten zwei klinische Megastudien mit Pravastatin, CARE und PROSPER, scheinbar erhöhte Inzidenzen von Brust- und Prostatakrebs [38, 39]. Dies konnte aber in anderen prospektiven Studien (die allerdings, wie CARE und PROSPER auch, nicht für den Krebsendpunkt geplant worden waren) sowie Metaanalysen nicht bestätigt werden [40–42]. Unlängst wurde eine 10-Jahre-follow-up-Studie mit knapp 5800 Patienten von WOSCOPS, welche die Primärprävention der koronaren Herzkrankheit mit Pravastatin untersucht hatte [43], publiziert [44]. Dabei wurde bei Patienten der ursprünglichen Pravastatin- und Plazebogruppe dieselben Krebsinzidenzen und -mortalitäten beobachtet (wobei ein beträchtlicher Teil der Plazebopatienten im Verlauf nach Studienende ebenfalls mit einem Statin behandelt worden waren); es bestand lediglich ein Trend für ein erhöhtes Risiko für Prostatakarzinome unter Pravastatin während und nach Abschluss der Studie. Auf der positiven Seite gibt es sogar Autoren, die aufgrund von Fall-Kontroll-Studien eine angebliche Krebsrisikoreduktion unter Statintherapie geltend machen [45, 46]. Gemäss heutigen Kenntnissen ist es jedoch am wahrscheinlichsten, dass Statine auf die Inzidenz verschiedener Krebstypen einen neutralen Effekt haben, wie eine grosse Metaanalyse, die Daten von über 85 000 Studienpatienten analysierte, zeigte [47].

Pleiotrope Effekte beim Diabetes mellitus?

Eine Post-hoc-Analyse der WOSCOPS-Studie zeigte eine 30prozentige, relative Risikoreduktion für die Neuentwicklung eines Diabetes mellitus [48], und eine retrospektive Studie aus Kanada fand eine Assoziation von Statinverabreichung mit einer Verzögerung der Insulinbedürftigkeit bei Patienten mit Typ-2-Diabetes [49]. Im Gegensatz zu diesen Daten wurde jedoch in der Heart Protection Study, wo die Entstehung eines Diabetes mellitus ein vordefiniertes Outcome war, kein Unterschied im HbA_{1c} oder in der Diabetesinzidenz gefunden zwischen Plazebogruppe und Verumgruppe [50]. Und obschon aufgrund der oben erwähnten molekularen Eigenschaften der Statine ein günstiger immunmodulatorischer Effekt auf die Entstehung des Typ-1-Diabetes zu vermuten wäre,

konnte ein solcher im Mausmodell nicht nachgewiesen werden [51]. Somit lässt sich beim Menschen ein günstiger pleiotroper Effekt auf Neuentstehung oder metabolische Kontrolle weder für Typ-1- noch Typ-2-Diabetes mit prospektiven Daten belegen.

Statinwirkung auf den Knochen

Verschiedene Statine stimulieren in der Maus in vivo das Knochenwachstum auf dosisabhängige Art und Weise [11]. Eine sehr kleine Studie an 22 Patienten mit einem Ausgangs-LDL von 4,2 mmol/L zeigte eine Abnahme des N-terminalen Telopeptids von Typ-1-Kollagen (ein Knochenabbauparameter) unter der Behandlung mit Atorvastatin [52]. Ob diese Resultate jedoch eine klinische Bedeutung haben, ist ungewiss. Beobachtungsstudien haben ein erniedrigtes Frakturrisiko unter Statinbehandlung gezeigt [53–55]. Diesen Resultaten widersprechen jedoch andere Untersuchungen, die z.T. auf denselben Daten basieren [56]. Eine Post-hoc-Analyse der LIPID-Studie fand keinen Unterschied in der Frakturrate zwischen der Pravastatin- und der Placebo-Gruppe [57]. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse schloss elf Beobachtungsstudien und vier kontrollierte Studien

ein, unter den letztgenannten 4S und LIPID [58]. Die Autoren schlossen aus ihren Ergebnissen, dass die Einnahme von Statinen gegen Hüftfrakturen schützt, mit einer relativen Risikoreduktion zwischen 27 und 58%. Positive prospektive Daten fehlen aber, und die Frage eines möglichen knochenprotektiven Effektes von Statinen bleibt somit weiterhin ungelöst.

Zusammenfassung

Statine haben zweifellos hochfaszinierende pleiotrope Effekte, die insbesondere durch In-vitro-Studien und Tiermodelle gut dokumentiert sind. Die Frage bleibt dennoch bestehen, wie weit diese Effekte sich in einem messbaren klinischen Benefit niederschlagen [59]. Eine Antwort ist deswegen schwierig zu geben, weil die grossen Statin-Studien für kardiovaskuläre Endpunkte geplant waren. Die statistische Aussagekraft solcher Studien bezüglich pleiotroper Effekte bleibt deshalb limitiert, und Metaanalysen sind kein befriedigender Ersatz für adäquat gewertete, randomisierte kontrollierte Studien. So lange solche Studien für neuartige Endpunkte nicht vorliegen, kann die Diskussion über die klinische Bedeutung der pleiotropen Statineffekte weitergehen.

Literatur

- Liao JK. Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins. *J Clin Invest.* 2002;110:285–8.
- 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(5446):1946–9.
- Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med.* 2005;352(1):20–8.
- Ridker PM. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation.* 2003;108(19):2292–7.
- Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med.* 2000;6(12):1399–402.
- Vollmer T, Key L, Durkalski V, Tyor W, Corboy J, Markovic-Plese S, et al. Oral simvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet.* 2004;363(9421):1607–8.
- McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, Hampson R, Scherbakov O, Ford I, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;363(9426):2015–21.
- Dale KM, Coleman CI, Henyan NN, Kluger J, White CM. Statins and cancer risk: a meta-analysis. *JAMA.* 2006;295(1):74–80.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003;361(9374):2005–16.
- Nguyen ND, Wang CY, Eisman JA, Nguyen TV. On the association between statin and fracture: a Bayesian consideration. *Bone.* 2007;40(4):813–20.

Die vollständige numerierte Literaturliste können Sie unter www.medicalforum.ch einsehen.

Korrespondenz:
PD Dr. med. J. Rutishauser
Medizinische Klinik
Spitalzentrum
Vogelsang 84
CH-2501 Biel/Bienne
j.rutishauser@unibas.ch

Pleiotrope Statineffekte

Jonas Rutishauser

Medizinische Klinik B, Universitätsspital Basel

Literatur

- 1 Smith GD, Pekkanen J. Should there be a moratorium on the use of cholesterol lowering drugs? *BMJ* 1992;304:431-434.
- 2 Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res* 1992;33(11):1569-82.
- 3 Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344(8934):1383-9.
- 4 Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366(9493):1267-78.
- 5 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(9326):7-22.
- 6 LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352(14):1425-35.
- 7 Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110(2):227-39.
- 8 Riesen W, Darioli R, Noseda G, Bertel O, Buser P. Empfehlungen zur Prävention der Atherosklerose. *Schweiz Aerztezeitung* 2005;86(22):1355-1361.
- 9 Liao JK. Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins. *J Clin Invest* 2002;110:285-288.
- 10 Dimmeler S, Aicher A, Vasa M, Mildner-Rihm C, Adler K, Tiemann M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway. *J Clin Invest* 2001;108(3):391-7.
- 11 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(5446):1946-9.
- 12 Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, Kamata T, Kallen J, Bruns C, et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med* 2001;7(6):687-92.
- 13 Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004;363(9411):757-67.
- 14 Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336(14):973-9.
- 15 Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340(2):115-26.
- 16 Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *Bmj* 2000;321(7255):199-204.
- 17 Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342(12):836-43.
- 18 Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999;100(3):230-5.
- 19 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(20):1615-22.
- 20 Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344(26):1959-65.
- 21 Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350(15):1495-504.
- 22 Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352(1):20-8.
- 23 Ridker PM. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003;108(19):2292-7.
- 24 Bogaty P, Brophy JM, Boyer L, Simard S, Joseph L, Bertrand F, et al. Fluctuating inflammatory markers in patients with stable ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 2005;165(2):221-6.
- 25 Stahl HD. Use of high-sensitivity CRP to predict first cardiovascular events. *Lancet* 2007;369(9569):1259-60.
- 26 Hackam DG, Mamdani M, Li P, Redelmeier DA. Statins and sepsis in patients with cardiovascular disease: a population-based cohort analysis. *Lancet* 2006;367(9508):413-8.
- 27 Terblanche M, Almog Y, Rosenson RS, Smith TS, Hackam DG. Statins and sepsis: multiple modifications at multiple levels. *Lancet Infect Dis* 2007;7(5):358-68.
- 28 Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000;6(12):1399-402.
- 29 del Real G, Jimenez-Baranda S, Mira E, Lacalle RA, Lucas P, Gomez-Mouton C, et al. Statins inhibit HIV-1 infection by down-regulating Rho activity. *J Exp Med* 2004;200(4):541-7.
- 30 Frost FJ, Petersen H, Tollestrup K, Skipper B. Influenza and COPD mortality protection as pleiotropic, dose-dependent effects of statins. *Chest* 2007;131(4):1006-12.
- 31 Terblanche M, Almog Y, Rosenson RS, Smith TS, Hackam DG. Statins: panacea for sepsis? *Lancet Infect Dis* 2006;6(4):242-8.
- 32 Sena A, Pedrosa R, Graca Morais M. Therapeutic potential of lovastatin in multiple sclerosis. *J Neurol* 2003;250(6):754-5.
- 33 Vollmer T, Key L, Durkalski V, Tyor W, Corboy J, Markovic-Plese S, et al. Oral simvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2004;363(9421):1607-8.
- 34 McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, Hampson R, Scherbakov O, Ford I, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;363(9426):2015-21.
- 35 Abeles AM, Pillinger MH. Statins as antiinflammatory and immunomodulatory agents: a future in rheumatology therapy? *Arthritis Rheum* 2006;54(2):393-407.
- 36 Denoyelle C, Vasse M, Korner M, Mishal Z, Ganne F, Vannier JP, et al. Cerivastatin, an inhibitor of HMG-CoA reductase, inhibits the signaling pathways involved in the invasiveness and metastatic properties of highly invasive breast cancer cell lines: an in vitro study. *Carcinogenesis* 2001;22(8):1139-48.

- 37 Mo H, Elson CE. Studies of the isoprenoid-mediated inhibition of mevalonate synthesis applied to cancer chemotherapy and chemoprevention. *Exp Biol Med (Maywood)* 2004;229(7):567-85.
- 38 Sacks FM, Pfeffer MA, Moya 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(14):1001-9.
- 39 Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360(9346):1623-30.
- 40 Bjerre LM, LeLorier J. Do statins cause cancer? A meta-analysis of large randomized clinical trials. *Am J Med* 2001;110(9):716-23.
- 41 Strandberg TE, Pyorala K, Cook TJ, Wilhelmsen L, Faergeman O, Thorgeirsson G, et al. Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 2004;364(9436):771-7.
- 42 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(10):700-7.
- 43 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(20):1301-7.
- 44 Ford I, Murray H, Packard CJ, Shepherd J, Macfarlane PW, Cobbe SM. Long-term follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study. *N Engl J Med* 2007;357(15):1477-86.
- 45 Poynter JN, Gruber SB, Higgins PD, Almog R, Bonner JD, Rennert HS, et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005;352(21):2184-92.
- 46 Fortuny J, de Sanjose S, Becker N, Maynadie M, Cocco PL, Staines A, et al. Statin use and risk of lymphoid neoplasms: results from the European Case-Control Study EPILYMPH. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(5):921-5.
- 47 Dale KM, Coleman CI, Henyan NN, Kluger J, White CM. Statins and cancer risk: a meta-analysis. *Jama* 2006;295(1):74-80.
- 48 Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001;103(3):357-62.
- 49 Yee A, Majumdar SR, Simpson SH, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Statin use in Type 2 diabetes mellitus is associated with a delay in starting insulin. *Diabet Med* 2004;21(9):962-7.
- 50 Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361(9374):2005-16.
- 51 Lozano-Ochsner B, Barone F, Pitzalis C, Peakman M. Atorvastatin fails to prevent the development of autoimmune diabetes despite inhibition of pathogenic beta-cell-specific CD8 T-cells. *Diabetes* 2006;55(4):1004-10.
- 52 Majima T, Komatsu Y, Fukao A, Ninomiya K, Matsumura T, Nakao K. Short-term effects of atorvastatin on bone turnover in male patients with hypercholesterolemia. *Endocr J* 2007;54(1):145-51.
- 53 Chan KA, Andrade SE, Boles M, Buist DS, Chase GA, Donahue JG, et al. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women. *Lancet* 2000;355(9222):2185-8.
- 54 Wang PS, Solomon DH, Mogun H, Avorn J. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *Jama* 2000;283(24):3211-6.
- 55 Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME, Schlegel B, Jick H. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *Jama* 2000;283(24):3205-10.
- 56 van Staa TP, Wegman S, de Vries F, Leufkens B, Cooper C. Use of statins and risk of fractures. *Jama* 2001;285(14):1850-5.
- 57 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(9255):509-12.
- 58 Nguyen ND, Wang CY, Eisman JA, Nguyen TV. On the association between statin and fracture: a Bayesian consideration. *Bone* 2007;40(4):813-20.
- 59 Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering--are they clinically relevant? *Eur Heart J* 2003;24(3):225-48.