



Özel Sayı 2, 2010 (41 - 46)

Serkan ÖZTÜRK

Merih KUTLU

İletişim (Correspondence)

Merih KUTLU
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı,
61080 TRABZON
Tel no: 462 377 53 96
Faks no: 462 377 53 96
e-posta: merihkutlu2203@gmail.com

Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi Kardiyoloji
Anabilim Dalı, TRABZON

YAŞLI HASTALARDA HİPERLİPİDEMİ VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ



ÖZ

Dünyada yaşlı nüfus giderek artmaktadır. Yaşlanma ile birlikte kardiyovasküler (KV) hastalıklar da daha fazla görülmektedir. Kardiyovasküler hastalıkların en önemli patolojik olayı aterosklerozdur. Ateroskleroz gelişiminde ise en önemli risk faktörlerinden birisi hiperlipidemidir. Lipid düşürücü tedavi ile KV olay gelişim riskinde azalma olduğu gösterilmiştir. Hiperlipidemi tedavisi genç bireylerde olduğu gibi yaşlı bireylerde de faydalıdır. Ancak yaşlı bireylerin genç bireylere göre farklı özellikleri bulunmaktadır. Yaşlanma ile birlikte lipid profilinde fizyolojik değişimler olabilmektedir. Daha önceki çalışmalarda yaşlı bireyleri içeren gruplar bulunmazken, günümüzde yapılan randomize kontrollü çalışmalar lipid düşürücü ilaç tedavisinin yaşlı bireylerde faydalı olduğunu göstermiştir. Günümüz kılavuzlarında KV hastalıkların önlenmesi ve tedavisi açısından lipid düşürücü ilaçlar yaş sınırı belirtilmeksizin önerilmektedir. Bununla birlikte yaşlı hastalarda lipid düşürücü tedavinin güvenliği konusunda hala endişeler mevcuttur. Yapılan çalışmalarda 75 yaşına kadar ilaç tedavisinin faydalı ve güvenli olduğu görülmektedir. Günümüzde geniş popülasyonlu ve 80 yaş üzeri yaşlı bireyleri içeren randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Yaşlı; Hiperlipidemi

HYPERLIPIDEMA IN OLDER PATIENTS AND METHODS OF TREATMENT METHODS



ABSTRACT

Old population in the world gradually increases. With aging, cardiovascular (CV) diseases are more frequent. Atherosclerosis is the most important pathologic event among CV diseases. Hyperlipidemia is one of the most important risk factor for developing atherosclerosis. It was shown that risk for developing CV diseases is reduced with lipid lowering treatments. Hyperlipidemia therapy is also beneficial in older people as well as in young ones. However, older people have more distinct characteristics than old people have. Physiologic variables in lipid profiles may occur with getting older. Recent randomized controlled trials shown that lipid lowering therapies have beneficial effects on older people, although previous studies did not enrolled old people. In current guidelines, lipid lowering therapies are recommended for prevention and treatment of CV diseases without taking age edge into account. However, there are some deliberate concerns about the safety of lipid-lowering agents. According to studies, drug therapy administration up to 75 years seems to be safe and beneficial. Prospective, randomized clinical trials enrolling older people more than 80 years-old and big sample size are needed to be conducted in recent days.

Key Words: Aged; Hyperlipidemia



GİRİŞ

Günümüzde yaşam kalitesinin artışı ile birlikte insanlar daha uzun süre yaşamakta, yaşlı nüfusun toplam nüfus içindeki payı artmaktadır. Dünyada ölümlerin %15'inden fazlası kardiyovasküler (KV) hastalıklar nedeni ile olmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar yaşlı nüfusun da en önemli ölüm ve morbidite sebebi olmaya devam etmektedir. Özellikle 65 yaş ve üzeri popülasyonun %75-80'i koroner kalp hastalığı ve diğer vasküler hastalıklar nedeni ile ölmektedir. Ayrıca major koroner ve serebrovasküler olaylar bireyleri etkileyerek ailesel ve sosyal problemlere de yol açmaktadır. Böylelikle sağlıklı yaşlı popülasyon oluşumunda vasküler hastalıkların önlenmesi anahtar rol oynamaktadır (1).

Serum kolesterol seviyeleri ve KV hastalıklar arasındaki ilişki ilk olarak 1960'ların başlarında ortaya atılmış, ancak 1984'te 'LRC-CPPT' (The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial) çalışmasında ilk kez teyit edilmiştir (2). Bu çalışmada serum kolesterol seviyelerinde azalmanın KV morbiditede azalma ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç tedavisi ile kolesterol seviyelerinde azalma ve KV hastalıklarda anlamlı düşüş sağlanabilmektedir (2). Yapılan bazı çalışmalarda yaşlı bireylerde lipid düşürücü tedavi etkinliği değerlendirilmiştir (3). Yaşlı hastalarda hiperlipidemiye yaklaşım diğer hasta gruplarına benzemekle beraber, yaşlı popülasyonda güvenlik ve etkinlik nedeni ile endişeler bulunmaktadır. Bu yazıda yaşlı hastalarda hiperlipidemiye yaklaşım, tedavi yöntemleri ve tedavi riskleri gözden geçirilmeye çalışılmıştır.

Yaşlanmanın Karakteristik Özellikleri

Ateroskleroz devamlı bir süreçtir ve yaşlanma ile birlikte artış göstermektedir. Damar duvarının devam eden yeniden şekillenmesi asıl patolojidir. Lipid düşürücü tedavinin başarısı damar duvarındaki patolojiye bağlıdır. Günümüzde lipid düşürücü ilaçların asıl etki mekanizmasının aterosklerotik plakların stabilize edilmesi olduğuna inanılmaktadır. İntravasküler ultrasonografi ile yapılan bir çalışmada, plak erozyonunun genç hastalarda konstriktif, yaşlı hastalarda ise ekspansif yeniden şekillenmeye daha fazla bağlı olduğu tespit edilmiştir (4). Ekspansif yeniden şekillenme özellikle kalsifiye damarlarda ve fibrotik plaklarda geri dönüşümsüz arteriyel sertlik artışı ile sonuçlanır (5). İlerlemiş aterosklerotik plakların varlığında lipid düşürücü ilaçların başarısının daha az olması ve güvenlik endişesi, bu ilaçların ileri yaşlı bireylerde kullanımını daha da azaltmaktadır. Yaşlı bireylerde ilaç metabolizmasında rol oynayan sitokrom P (CYP)-450 enzim sistemi ve esteraz cevabı daha az olabilmektedir. Böbrek fonksiyonlarına bakıldığında aktif ilaç ve metabolitlerinin

atılımı yaşlanma ile birlikte kademeli olarak azalmaktadır. Bütün bu faktörler yaşlılarda koruyucu tedavilerin risk/yarar oranını değiştirebilmektedir. Ayrıca yaşlı bireyler değişik komorbid durumlar nedeni ile birçok ilaç kullanmakta, bu durum da lipid düşürücü ilaçların güvenli kullanımını azaltmaktadır (6).

Dünyada insanların %10'dan fazlası 64 yaş sonrası uzun süre yaşamlarını sürdürebilmektedir. Cinsiyet özellikleri ve etnik faktörler nedeni ile kadınlar erkeklerden daha uzun süre yaşamaktadırlar. 65-74 ve 75 yaş üzeri kadınlar sosyal izolasyon nedeni ile yalnız kalmakta, bu durum da kadınlar için ek risk oluşturmaktadır (7). Ayrıca yaşlı bireylerde bilişsel fonksiyonlarda da bozulma olabilmektedir. Etik olarak da yaşlı bireylerde koruyucu tedavi yöntemlerinin seçilmesinde problem çıkabilmektedir. Bütün bu faktörler yaşlı bireylerde lipid düşürücü tedavi kararında etkili olmaktadır.

Yaşlanma ile Birlikte Lipid Profilindeki Değişiklikler

Tüm yaş gruplarında karşılaştırıldığında, trigliseridler (TG) yaş ile birlikte artmakta ve erkeklerde 50-59 yaşlarında, kadınlarda ise 60-69 yaşlarında maksimum değerlerine ulaşmaktadır. Apolipoprotein B (Apo B), yaş ile progresif olarak artış göstermektedir. Bu durum düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) seviyelerinin artışı ile ilişkilidir. Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) seviyelerinde yaşlanma ile değişiklik gözlenmemiştir (8). Sosyoekonomik faktörler, komorbid durumlar ve lipid düşürücü ilaçlarla tedavi de yaşlı bireylerde lipid seviyelerini etkileyebilmektedir. Veriler yaşlanma ile birlikte aterosjenik partiküllerin sayısının arttığını göstermektedir.

Lipidler, Kardiyovasküler Risk ve Yaşlanma

Günümüz NCEP (National Cholesterol Education Program) ATP 3 (Adult Treatment Panel 3) kılavuzu, hiperlipidemi tedavisinde yaş sınırı belirtmeksizin primer ve sekonder korumada tüm yaş gruplarında (çok ileri yaş gruplarını dışlamadan) hiperlipidemini tedavi edilmesini önermektedir. Bununla birlikte 65 yaş üzeri hastalarda tedavi öncesi klinik özelliklere dikkat edilmesi gerektiği de vurgulanmaktadır (9). Ancak kadınlarda KV hastalıkların önlenmesinde 2007'de yayınlanan kılavuzda tavsiyeler, ileri yaşlı kadınları (özellikle >80 yaş) içermemektedir (10). Bu yaş grubundaki bilinmezlik ve soru işaretleri çok ileri yaşlı hastaları içeren klinik çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Risk Faktörü Olarak Total Kolesterol, LDL-K ve non-HDL-K:



Total kolesterol, LDL-K, non-HDL-K veya Apo B gibi aterosjenik partiküller, koroner arter hastalığı (KAH) için bilinen risk faktörleridir. Birçok çalışmada yaşlı bireylerin düşük kolesterol seviyelerine sahip oldukları tespit edilmiştir. Bu fenomen, yaşlı bireylerde total kolesterol seviyeleri ile koroner olayları tahmin etme yeteneğinin azaldığını göstermektedir (11). Yapılan bir meta-analiz total kolesterol seviyelerinin 65-80 yaş arası erkeklerde KAH ile ilişkili olduğunu, ancak 80 yaş üzeri erkek ve 65 yaş üzeri kadınlarda total kolesterol seviyelerinin KAH ile ilişkili olmadığını göstermiştir (12). Non-HDL-K yaşlı bireylerde KV riski değerlendirmede iyi bir prediktör olarak görülmemektedir. Total kolesterol seviyeleri yaşlı bireylerde kan basıncı, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi ve alkol kullanımı gibi risk faktörlerine göre KV olayları tahmin etmede daha az prediktiftir. Bu karışıklık yaşlı popülasyonda birçok faktöre bağlıdır. Bu faktörler arasında beslenme bozuklukları, hormonal bozukluklar, koagülasyon anormallikleri, azalmış renal fonksiyon, depresyon, bilişsel fonksiyonlarda azalma ve immunité bozuklukları sayılabilir (6).

Risk Faktörü Olarak Diğer Lipidler ve İnflamatuvar Belirteçler:

Trigliseridler orta yaş grubunda KV risk ile ilişkilidir. Yaşın zamanda yapılan bir meta-analizinde, serum TG düzeyleri yüksek olanlarda %72 daha yüksek KV risk tespit edilmiştir (13). Bu meta-analize göre tüm yaş gruplarında hem erkek hem de kadınlarda benzer risk artışı saptanmıştır.

Yüksek dansiteli kolesterol, KV risk değerlendirilmesinde hem erkeklerde hem de kadınlarda güçlü bir prediktördür. Yüksek HDL-K seviyesi olan bireylerde yaşam süresinin daha uzun olduğu gözlenmiştir (6). PROSPER çalışmasından yapılan bir analizde düşük HDL-K düzeylerine sahip yaşlı bireylerde, ölümcül olan ve olmayan kardiyak olay ve inme riski yüksek bulunmuş, bu grup hastalarda statin tedavisinin faydalı olduğu gösterilmiştir (1).

Apolipoprotein B ve Apo A1, KV risk değerlendirmesinde önemli prediktörlerdendir ve bazı çalışmalarda standart lipid parametrelerinden daha üstün oldukları vurgulanmıştır (6). Serum antioksidanları da yaşlı bireylerde azalmış KV mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Ancak yapılan bir çalışmada antioksidan desteğinin faydaları gösterilememiştir (14). Yapılan meta-analizlerde KV risk değerlendirmesinde yüksek duyarlı C reaktif proteinin (hsCRP) güçlü bir belirteç olduğu belirtilmiştir. Ayrıca 65 yaş üstünde diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak 10 yıllık KAH riski değerlendirildiğinde güçlü bir prediktör olduğu tespit edilmiştir (6). Diğer inflamatuvar belirteçler ise çalışmalar ile standardize edilememiştir.

Hiperlipidemi ve Kardiyovasküler Korunma

Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Birçok kılavuz KV korunmada tedavi yöntemlerinin en başında yaşam tarzı değişikliklerini vurgulamaktadır. Yaşam tarzı değişikliklerini değerlendiren randomize klinik çalışmalar olmasına rağmen, ileri yaşlı grupları içeren çalışmalar bulunmamaktadır. Yaşlı ve ileri yaşlı popülasyonda fındık kullanımının diyabet ve KAH gelişimini azalttığı tespit edilmiştir. Karbonhidrat ve trans yağ asidi içeriği yüksek olan yiyecekler KAH gelişim riski ile ilişkili bulunmuştur (6). Kardiyovasküler korunmada akdeniz diyeti ve doymamış yağ kullanımı (zeytin yağı) önerilmektedir. Düzenli egzersiz ve sigara kullanımının bırakılması yaşlılarda da önerilen diğer yaşam tarzı değişiklikleridir.

Hiperlipidemi Tedavisindeki Kullanılan İlaçlar

Statinler:

Statinlerin temel etki mekanizması hidroksi metil glutaril Koenzim A (HMG-CoA) redüktaz enzim inhibisyonudur. Bu enzim kolesterol sentezinin hız kısıtlayıcı basamağını kontrol etmektedir. Sonuç olarak intrasellüler kolesterol sentezi azalırken, LDL reseptör sayısı artmaktadır. Böylece LDL yıkımı artmakta ve dolaşımdaki LDL partikülleri azalmaktadır. HMG-CoA redüktaz enzimi kolesterol sentezi dışında protein geranilasyonunda rol almaktadır. Bu biyokimyasal yolun inhibisyonu statinlerin antiinflamatuvar ve antiproliferatif etkilerini açıklamaktadır. Statinlerin bu etkileri 'pleotropik etkiler' olarak tanımlanmıştır (15). Pleotropik özelliklerin klinik etkileri, endotelial fonksiyonlarda düzelme ve göğüs ağrısının azalması, düz kas hücre proliferasyonunun azalması, vasküler yeniden şekillenmenin önlenmesi ve CRP gibi antiinflamatuvar belirteçlerin azalması olarak sayılabilir.

PPAR aktivatörleri:

PPAR alfa aktivatörleri fibratlardır. Bu reseptörlerin fibratlar tarafından aktivasyonu, yağ asidi oksidasyonunda artış ile sonuçlanır. Fibratların da spesifik pleotropik etkileri mevcuttur. Ayrıca fibratlar lipoprotein lipaz aktivasyonunu artırarak da etki gösterirler (16).

Diğer lipid düşürücü ilaçlar:

Safra asidi bağlayıcı resinler, niasin, kolesterol emilim inhibitörleri (ezetimib) ve omega-3 yağ asitleri sayılabilir.

Lipid düşürücü ilaçlarla yapılan çalışmalar

Son 30 yılda yapılan klinik çalışmalarda, farmakolojik olarak lipid düşürücü ilaçların hem primer korunmada hem



de sekonder korumada KV olayları azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmalardan bazılarında spesifik olarak 65 yaş üzeri hastalar değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların büyük çoğunluğunda yaş, lipid düşürücü ilaçların faydalarını etkileyen bir faktör olarak tespit edilmemiştir.

PROSPER (1):

Vasküler hastalık riski olan yaşlı bireylerde pravastatinin etkisinin değerlendirildiği prospektif bir çalışmadır. Bu çalışmaya 70-82 yaşlarında, vasküler hastalığı veya KAH riski (hipertansiyon, sigara, diyabet) yüksek, 5804 hasta dahil edilmiştir. Randomize edilen gruplardan birine plasebo, diğerine ise 40 mg pravastatin verilmiştir. 3 yıllık takip sonrasında pravastatin alan grupta ölümcül olmayan miyokard infarktüsü, KAH ile ilişkili ölüm ve inme daha az görülürken, pravastatinin demans üzerine etkisi gözlenmemiştir (1).

Study Assessing Goals in the Elderly (3):

Koroner arter hastalığı olan yaşlı bireylerde yoğun ve orta seviyeli lipid düşürücü tedavinin miyokard iskemisi üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmadır. En az bir kez miyokard iskemisi atağı geçiren, 65-85 yaş arası hastalar yoğun ve orta seviyeli statin tedavi gruplarına ayrılarak değerlendirilmiştir. 40 mg pravastatin tedavisi ile 80 mg atorvastatin tedavisi karşılaştırıldığında her iki tedavi grubunda da iskemik olaylarda azalma gözlenmesine rağmen, 80 mg atorvastatin tedavisi alanlarda, daha düşük sıklıkta major akut KV olay ve tüm sebeplere bağlı toplam mortalite gözlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada yaşlı erkek ve kadın hastalarda yoğun statin tedavisinin faydaları tanımlanmıştır.

Sekonder koruma çalışmalarından, CARE, 4S, LIPID çalışmalarının alt grup analizlerinde, yaşlı bireylerde tüm KV olayların tedavi alan grupta anlamlı olarak daha az görüldüğü tespit edilmiştir (17-19).

İki büyük randomize primer koruma çalışmasında, yaşlı bireylerle genç bireyler karşılaştırıldığında lipid düşürücü ilaç tedavisi ile benzer sonuçlar tespit edilmiştir. Her iki grupta da tedavi alan bireylerde KV olay oranı anlamlı olarak daha az gözlenmiştir (20,21).

Statinlerin yaşlı bireyler üzerinde olumlu etkilerinin birçok klinik çalışma ile gösterilmesine rağmen, diğer lipid düşürücü ilaçlarla ilgili özellikle yaşlı bireyleri içeren yapılmış çalışma sayısı oldukça azdır. Özellikle fibratların HDL-K'ü artırıcı ve TG'leri azaltıcı etkisi umut vericidir. Fibratlar, statinlerin düşünülmediği seçilmiş hasta gruplarında ve TG yüksekliğinde faydalı olabilmektedir. Diğer bir lipid düşürücü

cü ilaç olan niasinin yaşlı bireyler üzerindeki klinik etkilerini değerlendiren yeterli veri bulunmamaktadır.

Yaşlı bireylerde lipid düşürücü ilaçların güvenliği

İlaçların toksik etkileri bazı durumlarda daha çok gözlenebilmektedir. Yaşla birlikte glomerül filtrasyon hızı, hepatik kan akımı ve ilaçların eliminasyonu azalmakta, ilaçların hücre membranlarından geçiş özellikleri, CYP-450 enzimlerinin inhibisyonu ve indüksiyonu değişebilmektedir (6).

Lipid Düşürücü İlaçların Toksik Etkileri:

Lipid düşürücü ilaçların en yaygın ve en ciddi yan etkilerinden birisi kas toksisitesidir. Rabdomiyoliz, lipid düşürücü ilaçların potansiyel ölümcül yan etkisidir. İlaç metabolizmasının değişmesi, komorbid durumlar ve ilaç etkileşimi nedeni ile yaşlı bireylerde daha fazla gözlenebilir (6,22). Statin tedavisi ile yaşlı bireylerin bilişsel fonksiyonlarında zayıflama olabileceği endişesi olmakla birlikte bu endişe ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır. Bilinenin aksine 90 yaş üzerinde düşük kolesterol seviyesi veya statin tedavisinin intihar veya depresyon ile ilişkisi gösterilememiştir (23). Birçok randomize çalışmada ve meta-analizlerde statinlerin kanser riskini artırmadığı, hatta azalttığı gösterilmesine rağmen, gözlemsel çalışmaların sonuçları zıt fikirler içermektedir. Özellikle çalışmaların kısa süreli ve seçilmiş hasta gruplarında olması tartışılmaktadır. Geniş popülasyonlu bir çalışmada yaşlı bireylerde statin kullanımı ile akciğer, göğüs ve kolorektal kanser ilişkisi araştırılmış ve anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (24). Birçok ilaç CYP-450 enzimleri ile metabolize edildiği için kendi aralarında da önemli etkileşimler gösterirler. Bu etkileşimler toksisite artışı veya yan etkilerin şiddetlenmesine neden olarak tedavide başarısızlığa neden olabilir. Yaşlı bireylerin çoğunluğu birden çok ilaç kullanmakta, bu durum ilaç etkileşimi ve yan etkiler açısından daha fazla risk oluşturmaktadır (6).

Sonuç olarak lipid düşürücü ilaç tedavisi, genç bireylerde olduğu kadar yaşlı bireylerde de KV olay riskini azaltmaktadır. Kılavuzlara bakıldığında kesin bir yaş sınırı belirtilmeksizin lipid düşürücü tedavi önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda 75 yaşına kadar lipid düşürücü ilaçların faydaları gösterilmiştir. Daha ileri yaşlarda ise klinisyenin hastayı değerlendirmesi, hastaya göre bireysel karar vermesi önerilmektedir. Dünyada ortalama yaşam süresinin giderek arttığı gözönüne alınırsa, özellikle 80 yaş üzerindeki ileri yaşlı bireyleri içeren geniş popülasyonlu klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



KAYNAKLAR

1. Packard CJ, Ford I, Robertson M, et al. Plasma lipoproteins and apolipoproteins as predictors of cardiovascular risk and treatment benefit in the PROspective study of pravastatin in the elderly at risk. *Circulation* 2005;112:3058-3065.
2. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System. August 2007. In: <http://www.cdc.gov/nchs/nvsshtm>. Erişim: 1 Şubat 2010.
3. Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, et al. Effects of intensive versus moderate lipidlowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation* 2007;115:700-707.
4. Ehara S, Naruko T, Kobayashi Y, et al. Comparison of clinical characteristics and arterial remodeling by intravascular ultrasonic imaging in three age groups (< or =55, 56 to 69 and > or =70 years) of Japanese patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007;100:1713-1717.
5. Hasegawa T, Ehara S, Kobayashi Y, et al. Acute myocardial infarction: clinical characteristics and plaque morphology between expansive remodelling and constrictive remodeling by intravascular ultrasound. *Am Heart J* 2006; 151:332-337.
6. Streja D, Bhat A, Streja E. Management of hyperlipidemia in the elderly. *Endocrinology of Aging*, Hershman J <http://www.endotext.org>. Erişim: 12 Şubat 2010.
7. Centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics. National Vital Statistics System. <http://www.cdc.gov/nchs/nvsshtm>. Erişim: 12 Şubat 2010.
8. Ghandehari H, Kamal-Bahl S, Wong ND. Prevalence and extent of dyslipidemia and recommended lipid levels in US adults with and without cardiovascular comorbidities: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *Am Heart J* 2008;156:112-119.
9. 2001 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* 285:2486-2497.
10. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al. 2007 Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *J Am Coll Cardiol* 49:1230-1250.
11. Manolio TA, Pearson TA, Wenger NK, Barrett-Connor E, Payne GH, Harlan WR Cholesterol and heart disease in older persons and women. Review of an NHLBI workshop. *Ann Epidemiol* 1992;2:161-176.
12. Anum EA, Adera T. Hypercholesterolemia and coronary heart disease in the elderly: a meta-analysis. *Ann Epidemiol* 2004;14:705-721.
13. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450-458.
14. Fletcher AE, Breeze E, Shetty PS. Antioxidant vitamins and mortality in older persons: findings from the nutrition add-on study to the Medical Research Council Trial of Assessment and Management of Older People in the Community. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:999-1010.
15. Gotto AM Jr, Farmer JA. Pleiotropic effects of statins: do they matter? *Curr Opin Lipidol* 2001;12:391-394.
16. Insua A, Massari F, Rodriguez Moncalvo JJ, Ruben Zanchetta J, Insua AM. Fenofibrate or gemfibrozil for treatment of types IIa and IIb primary hyperlipoproteinemia: a randomized, double-blind, crossover study. *Endocr Pract* 2002;8:96-101.
17. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, 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;335:1001-1009.
18. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-1389.
19. 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; 339:1349-1357.



20. Sever PS, Dahlof 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 randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-1158.
21. Neil HA, DeMicco DA, Luo D, et al. Analysis of efficacy and safety in patients aged 65-75 years at randomization: Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabetes Care* 2006; 29:2378-2384
22. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, et al. Risk associated with statin therapy, a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation* 2006;114:2788-2797.
23. Yang CC, Jick SS, Jick H. Lipid-lowering drugs and the risk of depression and suicidal behavior. *Arch Intern Med* 2003;163:1926-1932.
24. Setoguchi S, Glynn RJ, Avorn J, Mogun H, Schneeweiss S. Statin and risk of lung, breast and colorectal cancer in the elderly. *Circulation* 2007;115:27-33.