

De aanpak van *primaire* hypercholesterolemie anno 2002

Duiding: T. CHRISTIAENS

De laatste jaren zijn geen nieuwe RCT's gepubliceerd in de primaire preventie van hart- en vaatziekten bij hypercholesterolemie, meer bepaald bij de grote populatie van mensen met alleen een te hoog cholesterol maar zonder bekend atherosclerotisch lijden. Heel onze '*body of knowledge*' omtrent de benadering van 'gewone' mensen met hypercholesterolemie blijft gebaseerd op een goede 32.000 mensen met een gemiddelde leeftijd van 47-58 jaar, gevolgd gedurende vijf tot zeven jaar. Daarvan zaten circa 14.500 personen in studies die het effect van behandeling met statinen onderzochten¹. In de trials werden bijna uitsluitend mannen opgenomen: we vinden slechts 15% vrouwen in de AFCAPS/TexCAPS². Dit betekent dat *maar 997 vrouwen ooit in rigoureuze studies zijn onderzocht*. Sedert het eerste themanummer van Minerva over de aanpak van hypercholesterolemie in 1999 vinden we meta-analyses en subgroepanalyses van de vroeger besproken studies³. Daarnaast bekijken we twee nieuwe cohortonderzoeken over jongeren en bejaarden met hypercholesterolemie. De publicaties van een aantal case-controlonderzoeken en epidemiologische studies over de impact van statinen op fractures en op het ontstaan van dementie worden hier niet besproken. Hoewel interessant, vormen ze slechts een hypothese en is het bijgevolg te voorbarig om onze dagelijkse praktijk hierop af te stemmen^{4,5}.

Meta-analyses

Referentie PIGNONE M, PHILLIPS C, MULROW C. Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2000;321:983-6.

Samenvatting In deze meta-analyse werden acht trials geïncludeerd. Vier studies beantwoorden aan alle gestelde criteria (twee studies met statinen: de 'WOSCOPS' en 'AFCAPS/TexCAPS', de 'Helsinki Heart Study' waarin gemfibrozil wordt onderzocht en de oudere 'LRC' met colestyramine). Daarnaast zijn er drie studies die alleen asymptomatische patiënten includeren met bewezen atherosclerotische plaques (de 'CAIUS', 'ACAPS', 'SENDCAP') en is er de clofibratstudie (een product dat bijna niet meer wordt gebruikt).

De analyse van de vier beste studies bevestigt de bevindingen van individuele studieresultaten: er is een statistisch significante winst op coronaire morbiditeit en mortaliteit, maar geen statistisch significante winst op de globale mortaliteit. De coronaire morbiditeitswinst bedraagt circa 30% (globale **odds ratio** 0,70; 95% BI 0,62-0,79). In deze populatie met betrekking tot primaire preventie betekent dit voor coronaire sterfte een **NNT** van circa 238 over vijf à zeven jaar. Dit houdt in dat men één fataal infarct kan vermijden door 238 mensen

vijf à zeven jaar te behandelen. Voor het eindpunt 'alle coronaire morbiditeit' is de NNT 60 over vijf à zeven jaar.

Het includeren van de vier andere studies gaf hetzelfde resultaat, evenals een analyse van uitsluitend de studies met statinen, zij het met een iets gunstiger NNT van 200 voor coronaire sterfte over vijf jaar (en dezelfde NNT van 60 voor coronaire morbiditeit).

Bespreking Enkele bedenkingen zijn hierbij te maken. Vaak is geopperd dat de bestudeerde groepen te klein waren om de winst op de globale sterfte waar te nemen. Dit is nu na deze meta-analyse moeilijker te aanvaarden. Wel blijft de mogelijkheid bestaan dat men langer dan vijf à zeven jaar moet wachten om een effect op de globale mortaliteit waar te nemen. Dit is dan wel in tegenstelling met de snelle daling van de cardiovasculaire sterfte. En als zou blijken dat meer dan 20.000 mensen vijftien jaar lang moeten worden behandeld om eindelijk significante verschillen te vinden, kan de klinische implicatie niet groot zijn.

Belangenvermenging/financiering Deze studie werd gefinancierd door de 'Agency for Health Care Research and Quality' (VS). Geen belangenvermenging vermeld.

Referentie LAROSA JC, HE J, VUPPUTURI S. Effect of statins on risk of coronary disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;282:2340-6.

In de *JAMA* verscheen een tweede meta-analyse, waarbij uitsluitend vijf RCT's met statinen werden geïncludeerd. Merkwaardig genoeg werden zowel primaire als secundaire studies door elkaar geanalyseerd. Daarom valt de globale meta-analyse buiten het bestek van onze bespreking. Wel interessant kunnen enkele subgroepenanalyses zijn bij vrouwen en bejaarden voor het eindpunt 'alle majeure coronaire incidenten'. Als we alleen naar de gegevens uit de primaire preventiestudies kijken, zien we bij de vrouwelijke populatie (n=997) geen statistisch significante invloed op coronaire morbiditeit. Bij de populatie boven de 60 jaar (circa 1.400 mensen) daarentegen wel (p=0,01). Zulke post hoc subanalyses kunnen echter belangrijke fouten inhouden (was de vertreksituatie van de twee groepen bijvoorbeeld wel vergelijkbaar, aangezien ze pas achteraf werden ingedeeld?) en moeten bijgevolg met de nodige omzichtigheid worden bekeken.

Subgroepenanalyses

Referentie RIDKER PM, RIFAI N, CLEARFIELD M, et al. for the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344:1959-65.

Samenvatting Deze studie is een a posteriori analyse van de gegevens van AFCAPS/TexCAPS. Dit was een vijf jaar durende RCT waarin het effect van lovastatine 40 mg versus placebo in primaire preventie werd bestudeerd in een populatie met laag risico (een gemiddeld totaalcholesterol van 220 mg/dL) van 6.605 personen (15% vrouwen) tussen de 55 en 73 jaar. De totale sterfte en de cardiale sterfte waren door behandeling met lovastatine niet statistisch significant beïnvloed, wel het aantal coronaire incidenten².

In de huidige analyse bekijken de onderzoekers wat in deze populatie de prognostische betekenis was van de CRP-waarde en de invloed van lovastatine hierop. Tevens onderzoekt men of die beïnvloeding ook een effect had op het optreden van hartproblemen.

Uit andere studies is bekend dat de helft van de patiënten die een myocardinfarct doormaken, geen duidelijke hypercholesterolemie vertoont. Ook is reeds bekend dat de inflammatoire parameter CRP een aanwijzing geeft voor de prognose na een infarct. De vraag was dus of ook in deze groep zonder bekend cardiovasculair lijden de relatie tussen CRP en hartlijden terug te vinden was.

Bij 5.742 deelnemers van de AFCAPS werd het CRP gemeten bij de aanvang van de studie en na één jaar behandeling.

Na correctie voor andere bekende cardiovasculaire risicofactoren vond men geen relatie tussen CRP en lipidenspiegels, maar wel een verband tussen CRP en het aantal coronaire incidenten (namelijk: fataal en niet-fataal myocardinfarct en instabiele angor) tijdens de studie. Lovastatine gaf een significante daling van de CRP-waarde met 14,8% ($p < 0,001$) die onafhankelijk was van de verandering in de lipidenspiegel door lovastatine. Op basis van de oorspronkelijke RCT gaf lovastatine, zoals verwacht, een significante daling van het aantal coronaire incidenten bij patiënten met een hoger LDL-cholesterol dan de mediaan (NNT 47 over vijf jaar).

De auteurs delen vervolgens de groep in vier: een subgroep met LDL-cholesterol en CRP-waarde hoger dan de mediaan, een subgroep met LDL hoger en CRP lager dan de mediaan, een groep met LDL lager en CRP hoger dan de mediaan en ten slotte een groep met LDL-cholesterol en CRP-waarde lager dan de mediaan. Het aantal eindpunten is bij behandeling met lovastatine significant lager bij de populatie met een hoog LDL-cholesterol en laag CRP. De interessantste bevinding lijkt echter een significante daling van het aantal coronaire incidenten bij patiënten met een lager LDL-cholesterol dan de mediaan maar met een CRP dat hoger ligt dan de mediaan. De impact van lovastatine bij deze groep met alleen een hoger CRP was even groot als in de globale groep met hoge lipidenspiegels. Merkwaardig genoeg vond men geen significant verschil tussen behandeling met placebo en lovastatine in de subgroep met een hoger LDL én een hoger CRP.

De auteurs concluderen dat een CRP-stijging moet worden beschouwd als een onafhankelijke risicofactor voor hartlijden. Dit vereist dringend een RCT waarin het effect wordt onderzocht van behandeling met statinen bij patiënten met een laag cholesterol maar een hoge CRP-waarde.

Bespreking Ook al is de CRP-piste niet nieuw, deze studie maakt ze aanvaardbaarder. Wel is de eerste auteur zowat de goeroe van deze piste. Dit wordt duidelijk aan de hand van zijn referentielijst: tien van de 26 referenties zijn van hemzelf!

Aangezien de winst van cholesterolbehandeling in deze populatie zo klein is, is er nood aan het identificeren van een risicofactor die ons kan aantonen wie uiteindelijk zonder behandeling een infarct zal doormaken. De CRP-waarde lijkt hiervoor niet geschikt. Het zou eerder om een extra onafhankelijke risicofactor gaan. Een stukje van die populatie krijgt dus infarcten ondanks goede lipidenspiegels. Uit deze prille analyses zou blijken dat het om een beïnvloedbare factor zou gaan.

Men zou ook eens moeten kijken in populaties met een groter initieel risico: als de uitgangswaarde van cholesterol duidelijk hoger zou zijn, 'weegt' het CRP dan nog voldoende? En wat is in die populatie dan de invloed op andere eindpunten zoals cardiovasculaire sterfte, infarcten en totale sterfte?

De auteurs zelf noemen dit onderzoek (terecht) alleen hypothesevormend en niet bewijzend. Vooraleer de resultaten toepasbaar zijn in de dagelijkse praktijk, moeten nog heel wat hindernissen worden genomen. Vanaf wanneer is een CRP té hoog? De bepaling van de drempelwaarde gebeurt op basis van de mediaan van de populatie. Deze varieert uiteraard met de onderzochte groep waardoor een drempelwaarde voor de CRP-spiegel die de stijging van het infarctrisico aangeeft, uit deze studies niet kan worden afgeleid. De merkwaardige vaststelling dat in de groep met hoog LDL-cholesterol én hoog CRP geen significant effect wordt gevonden, schrijven de auteurs toe aan het toeval. Het kan ook illustreren dat de talrijke berekeningen veel toeval in alle richtingen in de hand werken.

Dit blijft een post hoc analyse en de auteurs zelf pleiten voor een specifieke RCT die hun theorie wél bewijskracht zou geven. Ook andere eindpunten zoals totale mortaliteit zouden dan kunnen worden bekeken (mogelijk beschermt een hoog CRP tegen sterfte aan kanker). Omdat uit vroeger onderzoek blijkt dat ook acetylsalicylzuur het negatieve effect van een CRP-stijging vermindert, is het opportuun dat statinen niet alleen met placebo maar ook met acetylsalicylzuur worden vergeleken.

Besluit De resultaten van deze studie zijn interessant, maar nog onrijp.

Belangenvermenging/financiering Dit onderzoek werd gefinancierd door de 'National Heart, Lung, and Blood Institute' en de 'Leducq Foundation Paris'. De AFCAPS/TexCAPS-studie werd gefinancierd door de fabrikant van lovastatine, de firma Merck. Vier van de zeven auteurs ontvingen honoraria van de firma Merck.

Cohortstudies

Referentie SCHATZ IJ, MASAKI K, YANO K, et al. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet* 2001;358:351-5.

Samenvatting Het 'Honolulu Heart Program' volgt reeds meer dan twintig jaar een grote groep (circa 8.000 personen bij aanvang van de studie) Amerikanen van Japanse afkomst, geboren tussen 1900 en 1929. Opzet van de huidige analyse was de relatie te onderzoeken tussen de globale mortaliteit en de evolutie van de cholesterolspiegels tussen 1971-'74 en 1991-'92.

De 3.572 patiënten waarover gegevens beschikbaar waren, werden ingedeeld in vier **kwartielen** in functie van hun totale cholesterolwaarden in 1991-'93. Mortaliteit werd berekend met inachtneming van correcties voor leeftijd en bekende andere cardiovasculaire risicofactoren.

De waarde van totale cholesterol blijkt significant te dalen met het ouder worden. Lage cholesterolspiegels correleerden met een hogere totale mortaliteit. Dit werd reeds vroeger vastgesteld en allerlei verklarende hypothesen bestaan hierover. Zo zou een daling van de cholesterol een indicator kunnen zijn van chronische ziekte en bijgevolg een hogere mortaliteit

verklaren. Het Honolulu-cohort toont ons echter een andere bevinding, die op zijn minst verrassend te noemen is: een *laag* cholesterol twintig jaar geleden dat *laag is gebleven*, blijkt ook te correleren met een *hogere* globale mortaliteit. Dit bleek zowel bij personen met bekende cardiovasculaire risicofactoren als bij personen zonder deze risicofactoren. Deze nieuwe observatie pleit tegen de theorie dat chronische ziekte oorzaak is van laag cholesterol. Een andere theorie luidt dat reeds een flinke 'natuurlijke selectie' heeft plaatsgevonden vooraleer men zo oud geworden is en dat dus de gevoelige groep reeds is geëlimineerd. Deze theorie is nog steeds plausibel en lijkt eerder ondersteund door de bevindingen.

De auteurs concluderen dat ze zelf geen verklaring hebben voor de door hun vastgestelde correlatie tussen aanhoudend lage cholesterolwaarden en hogere globale sterfte. Wel geeft hun studie geen argumenten om bij 75-plussers de cholesterolspiegel sterk te doen dalen.

Bespreking Elk **cohortonderzoek** blijft gevoelig voor bias. Bij retrospectief onderzoek is het belangrijk te weten of de twee met elkaar vergeleken groepen alleen verschillend zijn voor de onderzochte verschillen. In de analyse past men hiervoor correcties toe, maar voor onbekende andere factoren kan niet worden gecorrigeerd. De populatie bestond uit een Japanse etnische groep maar de auteurs stellen dat vroeger reeds is gebleken dat risicofactoren voor atherosclerose in deze groep identiek waren aan die bij blanke Amerikanen.

De zeer lange follow-up van *individuele* variatie in cholesterolspiegels is het unieke aan deze studie en werd nooit eerder onderzocht. Waarschijnlijk zullen RCT's over zulke lange periodes nooit haalbaar zijn en zullen we het met cohortonderzoek moeten stellen om een aantal gegevens te verkrijgen.

Besluit De tegenstrijdigheden tussen deze studie en bijvoorbeeld de subgroepanalyse bij de kleine groep 'ouderen' van de AFCAPS/TexCAPS maakt echter duidelijk dat een goede placebo-gecontroleerde RCT bij bejaarden zeker verantwoord is.

Belangenvermenging/financiering Dit onderzoek werd gefinancierd door de 'National Heart, Lung, and Blood Institute' en de 'Pacific Health Research Institute' (VS). Belangenvermenging van de auteurs is niet vermeld.

Referentie STAMLER J, DAVIGLUS ML, GARSIDE DB, et al. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *JAMA* 2000;284:311-8.

Samenvatting In deze studie wordt gebruikgemaakt van de gegevens van drie grote cohortstudies, waarbij men onderzoek verricht op de populatie jonger dan 40 jaar. De eerste groep betreft de CHA-cohort van 11.017 werknemers tussen 18-39 jaar oud (in 1967-'73) in Chicago, die werden gevolgd gedurende gemiddeld 25 jaar. De tweede groep van 1.266 personen komt uit de People Gaz-cohort van mannen tussen 25-39 jaar oud in 1959 (follow-up 34 jaar). De derde groep is de subpopulatie tussen 35 en 39 jaar oud uit de grote MRFIT-cohortstudies (69.205 mannen met een follow-up van gemiddeld 16 jaar). Bij al deze mannen werd bij inclusie de cholesterolspiegel bepaald. De mortaliteitgegevens worden gerelateerd aan deze cholesterolwaarden.

Men vond een totale sterfte van 70,7 per duizend in het CHA-cohort (over 22 jaar), 268 per

1.000 mannen in het PG-cohort (over 34 jaar) en 23,7 per 1.000 mannen in het MRFIT-cohort (over 16 jaar). Hiervan was de coronaire sterfte respectievelijk 26%, 34% en 28%. In de drie studies hebben mannen met de laagste totaalcholesterolwaarden (<200 mg/dL) ten opzichte van mannen met een hoog totaalcholesterol (>240 mg/dL) significant lagere totale mortaliteit en coronaire en cardiovasculaire mortaliteit en een langere levensverwachting (tussen 3,8 en 8,7 jaar). Er werden geen verschillen gevonden in niet-cardiovasculaire sterfte. De auteurs concluderen dat de correlatie tussen een hoger totaal cholesterol en een hogere globale sterfte (zowel cardiovasculaire als coronaire sterfte) zeer sterk en continu is. Meer inspanningen zijn nodig om de cholesterolwaarden van jongere doelgroepen te doen dalen, vooral via de voeding. Jongeren en jonge volwassenen moeten volgens de auteurs worden gescreend op cholesterol om zo de risicogroepen beter te detecteren.

Bespreking Ook dit cohortonderzoek is gevoelig voor bias. De zeer lange follow-up is een sterk punt, want RCT's met dergelijke lange follow-up lijken moeilijk haalbaar.

Tussen de drie cohorten bestaat een zeer grote verschil qua globale mortaliteit (meer dan een factor 10 tussen People Gaz en MRFIT). Dit kan de vraag doen rijzen hoe doorslaggevend de cholesterolspiegel is. Bij nader inzien blijkt nochtans dat het belangrijkste verschil, namelijk de leeftijd van de deelnemers, een moeilijk te beïnvloeden parameter is.

Men kan zich echter de meeste bedenkingen maken bij het voorstel om jonge mensen te screenen op cholesterolwaarden. Bij screening van jonge mensen is de vraag of ons levensstijladvies bij iemand met een hoog cholesterol anders zal zijn dan bij iemand met een laag cholesterol? Gezonde voeding, niet roken en voldoende lichaamsbeweging lijken toch belangrijk voor iedereen. Misschien zou er zelfs een vals gevoel van veiligheid kunnen ontstaan bij personen met een laag cholesterol. Of dromen sommigen misschien al van een medicamenteuze behandeling van 25 tot 85 jaar⁶⁷

Besluit Deze studie bevestigt dat ook op jongere leeftijd de cholesterolspiegel een cardiovasculaire risicofactor is. Of dit concrete invloed heeft op ons beleid qua gezondheidsadviezen en screening is nog onduidelijk.

Belangenvermenging/financiering De in deze publicatie geciteerde studies werden gefinancierd door onder andere de 'National Heart, Lung, and Blood Institute (VS)'. Belangenvermenging van de auteurs is niet vermeld.

Cholesterolverlagende therapie en niet-ziektegebonden mortaliteit

Referentie MULDOON MF, MANUCK SB, MENDELSON AB, et al. Cholesterol reduction and non-illness mortality: meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2001;322:11-5.

Duiding M. van Driel

Samenvatting Er bestaat onduidelijkheid over het effect van cholesterolverlagende therapie op mortaliteit door zelfmoord, ongelukken en geweld (de zogenaamde '*non-illness mortality*'). De auteurs van deze meta-analyse refereren aan een lange lijst van publicaties die wel of niet een verband vinden. Een meta-analyse van dezelfde auteurs uit 1990 toonde een significant toe-

genomen risico op niet-ziektegebonden mortaliteit bij patiënten met een cholesterolverlagend dieet of medicatie⁷. Sedertdien zijn de statinen op de markt gekomen. Deze meta-analyse includeert ook de vijf statinetrials naast vijf RCT's met dieet, vier studies met clofibrat, twee studies met gemfibrozil, een met cholestyramine en een met colestipol en een studie met een chirurgische interventie (bypass). Acht studies onderzoeken het effect bij patiënten vrij van coronaire aandoeningen (primaire preventie), de overige elf bij hartpatiënten (secundaire preventie). In totaal zijn er gegevens over zo'n 338.000 patiëntjaren (circa 70.000 patiënten) met een gemiddelde follow-up die varieert tussen 1,1 en 9,7 jaar. De gemiddelde cholesterolreductie die in de studies werd bereikt, ligt tussen 3,5% en 26%. De analyse betrof 215 gevallen van niet-ziektegebonden mortaliteit. De **odds ratio** voor deze uitkomst in de interventiegroepen vergeleken met de controlegroepen was 1,18 (95% BI 0,91-1,52; p=0,02). Bij afzonderlijke analyse van de primaire preventiestudies (n=8) was de odds ratio 1,28 (95% BI 0,94-1,74; p=0,12). Voor de secundaire preventietrials (n=11) was de odds ratio 1,00 (95% BI 0,65-1,55; p=0,98). De vijf statinetrials toonden evenmin een significante stijging van de niet-ziektegebonden mortaliteit (OR=0,84; 95% BI 0,50-1,41; p=0,50). Analyse van de studies met dieet of niet-statinen levert ook geen significante toename van het risico in de interventiegroepen (OR=1,32; 95% BI 0,98-1,77; p=0,06). De auteurs vonden bij regressieanalyse geen relatie tussen de omvang van de cholesterolreductie en niet-ziektegebonden mortaliteit en concluderen dat er momenteel geen aanwijzingen bestaan dat niet-ziektegebonden mortaliteit toeneemt door cholesterolverlagende behandelingen.

Bespreking In tegenstelling tot hun meta-analyse van 1990 vinden de auteurs nu geen verband tussen cholesterolreductie en niet-ziektegebonden mortaliteit. Deze ommezwaai is niet geheel te danken aan de sedertdien gepubliceerde statinestudies. Bij afzonderlijke analyse van statinestudies en studies zonder statinen (dieet of fibraten) wordt nergens een significant verschil gevonden tussen interventie- en controlegroepen. Omgekeerd lijken we wel te kunnen afleiden dat de statinen de eerder gevonden associatie alleszins niet versterken. Met deze publicatie wordt nogmaals de 'vergankelijkheid' van de meta-analyse geïllustreerd: verontrustende resultaten van weleer worden door het toevoegen van nieuwe studies aan de analyse weerlegd. De 'evidence' moet dus altijd in de context van de tijd worden geplaatst. Anderzijds moeten we de onderzoekspopulatie van deze meta-analyse ook in context plaatsen. De auteurs merken zelf al op dat het aantal geregistreerde gevallen van niet-ziektegebonden mortaliteit in de studies lager ligt dan men in de algemene bevolking zou verwachten (namelijk twee- à driemaal lager). Waarschijnlijk een gevolg van **selectiebias**. In klinische studies wordt de onderzoekspopulatie immers zorgvuldig uitgekozen en personen met psychische aandoeningen of verslavingen worden meestal uitgesloten van deelname. Mogelijk speelt ook de intensieve begeleiding tijdens een studie, een rol. Minder expliciet zijn de auteurs over het feit dat de studies vooral bij mannen tussen 40 en 70 jaar zijn uitgevoerd. Over vrouwen kan deze meta-analyse dus geen uitspraak doen.

Besluit Voorlopig lijkt niet-ziektegebonden mortaliteit bij een psychisch stabiele patiënt geen belangrijk obstakel te zijn bij het afwegen van de voor- en nadelen van een cholesterolverlagende behandeling.

Belangenvermenging/financiering Dit onderzoek werd gefinancierd door de 'United States National Institutes of Health Grants'.
Belangenvermenging niet vermeld.

- Literatuur**
- 1 PIGNONE M, PHILLIPS C, MULROW C. Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2000;321:983-6.
 - 2 DOWNS JR, CLEARFIELD M, WEIS S, 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.
 - 3 LEMINGRE M, CHRISTIAENS T, VAN DRIEL M. Hypercholesterolemie: vissen in troebel serum. *Huisarts Nu (Minerva)* 1999;28:397-401.
 - 4 JICK H, ZORNBERG GL, JICK SS, et al. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000;356:1627-31.
 - 5 VAN STAA TP, WEGMAN S, DE VRIES F, et al. Use of statins and risk of fractures. *JAMA* 2001;285:1850-5.
 - 6 GRUNDY SM. Early detection of high cholesterol levels in young adults. *JAMA* 2000;284:365-7.
 - 7 MULDOON ME, MANUCK SB, MATTHEWS KM. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *BMJ* 1990;301:309-14.