

# Hiperlipidemik Hastalarda Rosuvastatin, Atorvastatin, Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatinin Lipid Profili, Proteinüri, Glomerüler Filtrasyon Hızı Üzerine Etkileri

## Effects of Rosuvastatin, Atorvastatin, Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin on Lipid Profile, Proteinuria, and Glomerular Filtration Rate in Hyperlipidemic Patients

Dr. Semih KALYON,<sup>a</sup>  
Dr. Filiz DEMİR<sup>a</sup>

<sup>a</sup>3. Dahiliye Kliniği,  
Okmeydanı Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 03.10.2008  
Kabul Tarihi/Accepted: 24.12.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Semih KALYON  
Okmeydanı Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
3. Dahiliye Kliniği, İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
semihkalyon@hotmail.com

**ÖZET Amaç:** Bu çalışmada ulusal kolesterol eğitim programı üçüncü erişkin tedavi paneli (NCEP ATP III, 2001)'nin önerilerine göre ilaçla tedavi endikasyonu olan primer hiperkolesterolemili hastalarda rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin, fluvastatin, pravastatin tedavisinin lipid parametreleri, endotel fonksiyonu, proteinüri, GFR (Hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı) üzerine etkileri ve yan etki sıklığının karşılaştırılması planlandı. **Gereç ve Yöntemler:** Polikliniğe Ocak-Mayıs 2007 tarihleri arasında başvuran, 4 haftalık birinci basamak diyetine rağmen NCEP ATP III kriterlerine göre ilaçla tedavi endikasyonu olan 30'u kadın, 17'si erkek toplam 47 olgu prospektif olarak planlanan çalışmaya alındı. Uygun hastalara randomize olarak rosuvastatin 10 mg/gün, atorvastatin 20-40 mg/gün, simvastatin 20 mg/gün, fluvastatin 40-80 mg/gün, pravastatin 20 mg/gün başlandı ve kontroller başlangıç ve 12. hafta olarak planlandı. Açlık plazma glukozu, üre, kreatinin, AST, ALT, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL, spot idrarda protein/kreatinin, eGFR ölçüldü. **Bulgular:** Tüm statin gruplarında; olguların başlangıçtaki total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerine göre 3. aydaki total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde görülen düşüş, istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır. Rosuvastatin, pravastatin, simvastatin verilen gruplarda; olguların başlangıçtaki spot idrarda protein/kreatinin düzeylerine göre 3. aydaki spot idrarda protein/kreatinin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmektedir. **Sonuç:** Tüm statinlerin kolesterol ve hedef LDL kolesterol değerlerine ulaşmada etkili olduğu, ancak rosuvastatinin ve atorvastatinin bu etkilerinin belirgin düzeyde daha güçlü olduğu; pratikte kullanılan statinlerin yan etkilerinin olması halinde ilacın kesilmesi gerekliliği ve kreatin kinaz yüksekliği yapmadan da kas hücrelerinde histopatolojik değişimlere yol açarak miyopati oluşturabileceği; statinlerin albuminürik veya proteinürik olgularda anlamlı oranda azalma sağlayabileceği ve bu etkinin de tedavi başlangıcından itibaren ortalamaya 3 ay içinde görülebileceği, bu özellikleri sayesinde de renal fonksiyonları koruyabileceği, bu nedenle tedavi sisteminin hastalar da aterosklerozu önlemenin yanında renal fonksiyonları da koruyucu etkisinin olduğudur.

**Anahtar Kelimeler:** Hiperlipidemi; proteinüri; GFR; statin

**ABSTRACT Objective:** In this study, it's planned to compare the side effects and the effects of rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin, fluvastatin, pravastatin on lipid parameters, endotel function, proteinuria, and eGFR (estimated glomerular filtration rate) which are getting started to used on patients who got primer hypercholesterol and need cure with drug, by the advice of National Cholesterol Education Program's Third Adult Treatment Panel (NCEP ATP III, 2001). **Material and Methods:** Phenomenons chosen from the group of applicants who were applied to policlinic between January-May 2007. Fourty-seven phenomenons that 30 of them women and 17 of them men, whose got indication of cure with drug according to NCEP ATP III criteria and a first step of diet cure for four weeks, were analysed during the prospective study. Rosuvastatin 10 mg/day, atorvastatin 20-40 mg/day, simvastatin 20 mg/day, fluvastatin 40-80 mg/day, pravastatin 20 mg/day were given to the randomized patients and they control planned first inpection and 12<sup>th</sup> week inpection. Values of plasma glucose of starvation, urea, creatinine, AST, ALT, total cholesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL, protein/creatinine on spot urine, eGFR were scaled. Roche Modular D.P. full otomatic otoanalyser and Abbott Aeroset full otomatic otoanalyser were used. **Results:** In all statin groups, decrease of total cholesterol values are statistically so meaningful at 3<sup>rd</sup> month, according to first total cholesterol values of phenomenons. Decrease of LDL values at 3<sup>rd</sup> month is statistically so meaningful, according to first LDL values of phenomenons. In phenomenon groups which used rosuvastatin, pravastatin and simvastatin, decrease of protein/creatinine on spot urine value is statistically so meaningful at 3<sup>rd</sup> month, according to first measured values. **Conclusion:** All statins are effective to reach the cholesterol and target LDL cholesterol values but rosuvastatin and atorvastatin, has marked effects and they are more powerful; statins should cause myopati by making some histopathologic change on muscle cells without increasing creatin kinase, and need to break using statins if any side effects appears while using it in practice; statins can decrease albuminuria and proteinuria phenomenons and that can be seen nearly after 3 months; by the way statins protects renal functions, consequently statin cure, counteract patient's atherosclerosis and has a renal function protect effect.

**Key Words:** Hyperlipidemias; proteinuria; glomerular filtration rate; statine

**A**terosklerotik kalp hastalıkları giderek yaygınlaşmakta olup, gelişmiş ülkelerde en önemli ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. Ateroskleroz tanım olarak, arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoproteinlerin birikmesine karşı karmaşık bir inflamatuvar fibroproliferatif yanittir.<sup>1-3</sup>

Kolesterol düzeyi ile koroner arter hastalığı mortalitesi arasındaki ilişki lineer bir beraberlik gösterir, serum total kolesterolde her %1'lik azalma ile koroner kalp hastalığı riski %2 azalmakta, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolünde 1 mmol/L'lik azalma ile 5 yıllık majör koroner olay, koroner revaskülarizasyon ve inme insidansı yaklaşık 1/5 oranında azalmaktadır. Plazma total kolesterolünde %10'luk düşme, koroner arter hastalığı riskinde %20 azalmaya neden olur. Hipertrigliseridemi (TG > 200 mg/dL), düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein (erkeklerde < 40 mg/dL, kadınlarda < 45 mg/dL), total kolesterol/HDL oranının 5'ten büyük olması koroner arter hastalığı riskini artırır.<sup>4,5</sup>

Dolaşımdaki lipoprotein fraksiyonlar 5 grupta incelenir. Bunlar, HDL, LDL, orta yoğunluklu lipoprotein (IDL), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve şilomikronlardır. Serum total kolesterol yüksekliği ile HDL kolesterol düşüklüğü koroner arter hastalığı için bağımsız majör risk faktörleridir.<sup>6</sup>

En önemli aterogenetik lipoprotein ise LDL'dir. Serumda ölçülen LDL kolesterol yüksekliği de koroner kalp hastalığı için majör bir risk faktörüdür.<sup>7</sup>

Statinler kolesterol sentezini 3-hidroksi, 3-metilglutaril koenzim-A (HMG-CoA) redüktaz enzimini spesifik, kompetitif ve geri dönüşümlü olarak inhibe ederek azaltır. Günümüzde en sık kullanılan statinler atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, simvastatin ve rosuvastatindir.<sup>8,9</sup>

Statinlerin lipid düşürücü etkilerinden bağımsız olarak, glomerüler hastalıklarda üriner protein atılımını azalttığı ve renal fonksiyonların korunmasında olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir.<sup>10,11</sup>

Rosuvastatinin diğer statinlere göre LDL kolesterol, TG ve non-HDL kolesterol düzeylerinde

daha fazla düşüş, HDL kolesterol düzeylerinde ise daha fazla artış yaptığı saptanmıştır.

En sık görülen statin yan etkileri bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal bozukluklar, baş ağrısı, döküntü, periferik nöropati olarak belirtilmektedir. Klinik açıdan en önemli yan etkileri ise hepatotoksisite, rabdomiyoliz ve ilaç etkileşimleridir.<sup>12,13</sup>

Hepatik transaminaz (SGOT, SGPT) düzeylerinde normalin üst sınırının 3 katını aşan artışlar %0.5-2 oranında görülüp, doza bağımlıdır. "Food and Drug Administration (FDA)", 3 kat veya üzerinde artan serum transaminaz yüksekliğinin devam etmesi durumunda statin tedavisinin kesilmesini önermektedir. Kolestat ve aktif karaciğer hastalığı statinler için kontrendikasyondur. Obeziteye bağlı yağlı karaciğer tespit edilen hastalarda, hiperlipidemi tedavisi transaminaz düzeylerini düşürebilmektedir.<sup>14</sup>

Serum transaminaz düzeyleri statinlerle tedaviye başlamadan önce ve tedavinin 12. haftasında bakılmalı, sonrasında takipler yıllık, gerekirse daha sık aralıklarla yapılmalıdır.

Miyopati, statin monoterapisinde doza bağımlı olarak, oldukça nadir (%0.1-5) rastlanan, fakat fark edilmez ve ilaca devam edilirse rabdomiyoliz ve akut böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilecek ciddi bir yan etkidir. Rabdomiyoliz, "normalin üst sınırının 10 katından fazla kreatin kinaz yükselmesi ve birlikte kas semptomlarının olduğu ciddi miyopati" olarak tanımlanır. Sıklıkla kahverengi idrar ve miyoglobüri eşlik eder.<sup>15</sup>

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi 5. Dahiliye Polikliniğine Ocak 2007-Mayıs 2007 tarihleri arasında başvuran, 4 haftalık birinci basamak diyetine rağmen NCEP ATP III kriterlerine göre ilaçla tedavi endikasyonu olan ve çalışma dışı kalma kriterleri bulunmayan 30'u kadın, 17'si erkek olmak üzere toplam 47 olgu çalışmaya alındı (Tablo 1).

Tıbbi öykü, fizik muayene, klinik-laboratuvar değerlendirmeler ve lipid profilleri incelenerek çalışmaya uygun bulunan hastalara rosuvastatin 10

**TABLO 1:** NCEP ATP III kriterlerine göre ilaçla tedavi endikasyonu olan hastalarda çalışma dışı kalma kriterleri.

1. HMG-CoA redüktaz inhibitörlerine karşı bilinen aşırı duyarlılık
2. Açlık trigliserid düzeyinin > 400 mg/dL olması
3. Son iki ay içerisinde lipid düşürücü tedavi almış olmak
4. Gebelik ya da emzirme
5. Kontrol edilemeyen hipotiroidizm, nefrotik sendrom, ağır renal yetmezlik, alkol bağımlılığı, hepatobilyer hastalıklar gibi sekonder hiperlipidemi nedenleri
6. Bilinen kas hastalığı
7. Malignite ya da başka ciddi tıbbi hastalık varlığı
8. HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile birlikte alındığında rabdomyoliz riskini arttırdığı bilinen siklosporin, eritromisin, itrakonazol, antihistaminik, fibrat gibi ilaçların kullanımı.

NCEP ATP III: "National Cholesterol Education Program's Third Adult Treatment Panel".

mg/gün, atorvastatin 20-40 mg/gün, simvastatin 20 mg/gün, fluvastatin 40-80 mg/gün, pravastatin 20 mg/gün başlandı. Hastalar çalışma süresince 2 kez görüldü. Bu kontroller başlangıç ve 12. hafta olarak planlandı.

Açlık plazma glukozu, üre, kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total kolesterol, serum trigliserid seviyesi, HDL, LDL, VLDL, spot idrarda protein/kreatinin, eGFR ölçümleri; SB Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Poliklinikleri Biyokimya Laboratuvarında gerçekleştirildi. Roche Modular D.P. marka tam otomatik otoanalizörü ve Abbott Aeroset marka tam otomatik otoanalizörü ile fotometrik olarak ölçüm yapıldı.

LDL-K düzeyleri, tüm hastaların trigliserid düzeyi < 400 mg/dL olduğu için Friedevald formülü kullanılarak hesaplandı.

LDL-kolesterol= Total kolesterol - (VLDL - kolesterol + HDL - kolesterol)

LDL-kolesterol= Total kolesterol - (TG/5 + HDL-kolesterol)

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ise hastaların hiçbirinde böbrek yetmezliği olmadığından Cockroff-Gault formülü ile hesaplandı.

GFR= [(140-yaş) x ağırlık/(kg)]/serum kreatinin (mg/dL) x 0.6 (kadınlarda 0.85)

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Nicel özellikler ise standart sapmaları göz önüne alınarak ve varyans homojenitesi testleri önemli çıkmadığı için tek yönlü ANOVA testi ve "post-hac" ilgili kıyaslama olarak da tukey HSD testi kullanıldı. Her bir grubun kendi içinde önce ve sonra farkları kıyaslanırken ise eşli t-test ile değerlendirme yapıldı. Örnek sayıları küçük olmasına rağmen, ölçülen (farkı incelenen) değişkenlerin normal sınırlara sahip olduğu test edilerek görüldüğü için, ANOVA kullanıldı. Önce değer her ilaç grubunda eşit çıkması nedeni ile de yine farkların gruplar arası kıyası da ANOVA ile yapıldı.

## BULGULAR

Çalışma Ocak 2007-Mayıs 2007 tarihleri arasında uygun toplam 50 olgu üzerinde yapılmıştır. Hastalar rastlantısal olarak sayıca eşit 5 gruba ayrılmış olup, farklı statinler başlanmıştır. Bu 50 hastanın 3'ü çalışmadan ilaç yan etkileri nedeni ile çıkarılmıştır. Olguların yaşları 38-60 arasında değişmekte olup, ortalama 52.2 ± 7.56 idi. Rosuvastatin kullananlarda ortalama yaş 47.9 ± 10.7 idi. Fluvastatin kullananlarda 49.1 ± 7.64, atorvastatin kullananlarda 50.9 ± 8.16, pravastatin kullananlarda 55.1 ± 4.83, simvastatin kullananlarda 53.5 ± 7.56'dır. Olguların 17'si erkek (%36.2), 30'u (%63.8) kadındır (Tablo 2).

Çalışmada fluvastatin 80 mg/gün başlanan bir hastamızda karaciğer enzimleri yükselerek, vücudunda ekimoz tarzında kanamalar gelişti. Çalışmadan çıkarılan hastada tedavinin kesilmesinden sonra tüm bu şikayetler ve bulgular geriledi. Çalışmaya katılan ve atorvastatin 20 mg/gün başlanan

**TABLO 2:** Hastaların demografik özellikleri.\*

	n	%
Cinsiyet		
Kadın	30	36.2
Erkek	17	63.8
Sigara kullanımı	21	44.7
Ailede hiperkolesterolemi	22	46.8

\*n= 47

iki hastada ise kreatin kinaz yüksekliği olmaksızın miyalji şikayeti olması üzerine tedavilerine ara verilerek çalışmadan çıkarıldı. Böylece 50 hasta ile başlanan çalışma 47 hasta ile tamamlanmış oldu.

Tüm statin gruplarında; olguların başlangıçtaki total kolesterol düzeylerine göre 3. aydaki total kolesterol düzeylerinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ( $p < 0.01$ ) (Şekil 1).

Tüm statin gruplarında; olguların başlangıçtaki total trigliserid düzeylerine göre 3. aydaki total trigliserid düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemektedir ( $p > 0.05$ ) (Şekil 2).

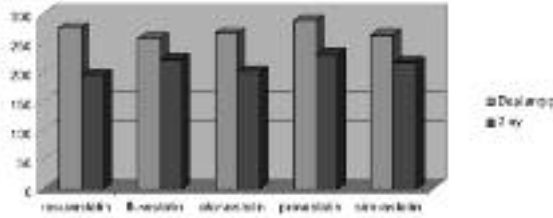
Tüm statin gruplarında; olguların başlangıçtaki LDL kolesterol düzeylerine göre 3. aydaki LDL kolesterol düzeylerinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ( $p < 0.01$ ) (Şekil 3).

Tüm statin gruplarında; olguların başlangıçtaki total HDL kolesterol düzeylerine göre 3. aydaki HDL düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemektedir ( $p > 0.05$ ) (Şekil 4).

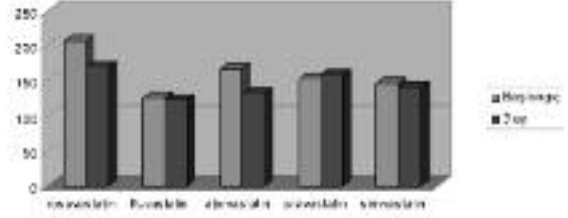
Tüm statin gruplarında; olguların başlangıçtaki GFR düzeylerine göre 3. aydaki GFR düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemektedir ( $p > 0.05$ ) (Şekil 5).

Rosuvastatin, pravastatin, simvastatin verilen gruplarda; olguların başlangıçtaki spot idrarda protein/kreatinin düzeylerine göre 3. aydaki spot idrarda protein/kreatinin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmektedir ( $p < 0.05$ ) (Şekil 6).

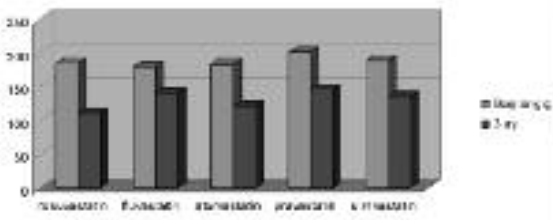
Rosuvastatinin diğer statinlere göre LDL kolesterol, TG ve non-HDL kolesterol düzeylerinde daha fazla düşüş, HDL kolesterol düzeylerinde ise daha fazla artış yaptığı saptandı.



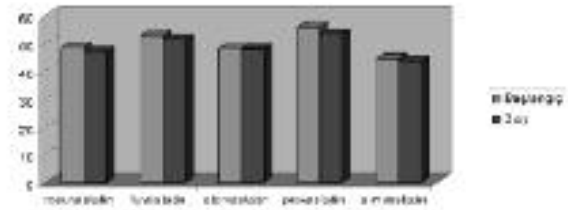
ŞEKİL 1: Total kolesterol düzeyine ilişkin karşılaştırmalar



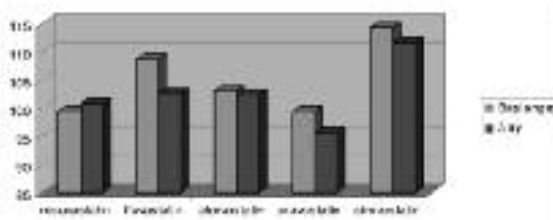
ŞEKİL 2: Trigliserid düzeyine ilişkin karşılaştırmalar



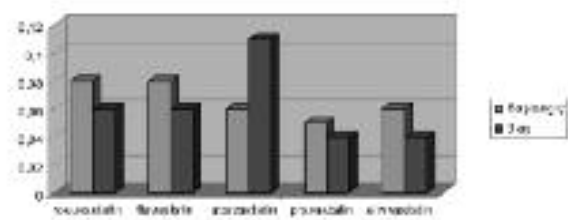
ŞEKİL 3: LDL düzeyine ilişkin karşılaştırmalar



ŞEKİL 4: HDL düzeyine ilişkin karşılaştırmalar



ŞEKİL 5: GFR düzeyine ilişkin karşılaştırmalar



ŞEKİL 6: Spot idrarda protein/ kreatinin düzeyine ilişkin karşılaştırmalar

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Atorvastatin ve simvastatinin eşit dozlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki statinin de hiperlipidemik hastalarda lipid profilini düzeltmede etkin olduğu, bununla birlikte NCEP ATP III'ün önerdiği LDL-K hedeflerine ulaşmada atorvastatinin daha etkili olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise atorvastatin simvastatinin total kolesterol düzeylerine ve LDL-K düzeylerine göre 3. aydaki total kolesterol düzeyleri, LDL-K değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı saptanmıştır ( $p < 0.01$ ) ve atorvastatin kullanılan olgularda simvastatin kullanılan olgulara göre total kolesterol ve LDL-K hedef değerlerine ulaşmada daha etkin olduğu görülmüştür.

2004 yılında yapılan hedef LDL kolesterol düzeylerine ulaşmada rosuvastatinin; atorvastatin, pravastatin ve simvastatinle karşılaştırmalı yapılan STELLAR çalışmasında da LDL kolesterolü düşürmede rosuvastatinin, atorvastatin, pravastatin ve simvastatine göre daha etkili olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise rosuvastatinin; atorvastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatine göre istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen ( $p > 0.05$ ), LDL-K ve total kolesterol, TG düzeylerinde daha fazla düşüşe sebep olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmamızda atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, simvastatin ve rosuvastatin verilen olguların başlangıçtaki GFR düzeylerine göre 3. aydaki GFR düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmıştır ( $p > 0.05$ ).

Albuminüri, kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin bağımsız bir risk faktörüdür ve endotelial disfonksiyonun göstergesidir. Bu nedenle al-

buminüri üzerine olumlu etkisi olan ilaçların arayışı sürmektedir. Statinlerle üriner albumin atılımındaki azalma nefrotik hastalar, proteinürik Tip 2 Diabetes mellitus'lu hastalar ve orta düzeyde proteinürik IgA nefropatili hastalarda gösterilmiştir.<sup>16,17</sup>

Ocak 1974-Kasım 2005 tarihleri arasında yayımlanmış olan randomize plasebo kontrollü çalışmalar değerlendirildiğinde statinlerin patolojik albuminüri üzerine faydalı etkilerinin olduğu gözlenmektedir. Bir meta-analizle 1384 olguyu içeren toplam 15 çalışmanın sonuçları irdelenmiştir. Sonuçta, statinlerin özellikle patolojik düzeyde albuminürik veya proteinürik olgularda anlamlı oranda azalma sağlayabileceği ve bu etkinin de tedavi başlangıcından itibaren ortalama 6 ay içinde görülebileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda rosuvastatin, pravastatin, simvastatin verilen gruplarda; olguların başlangıçtaki spot idrarda protein/kreatinin düzeylerine göre 3. aydaki spot idrarda protein/kreatinin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptandı ( $p < 0.05$ ).<sup>18</sup>

Sonuç olarak, tüm statinlerin kolesterol ve hedef LDL kolesterol değerlerine ulaşmada etkili olduğu, ancak yeni çıkan rosuvastatinin ve pratikte oldukça sık kullanılan atorvastatinin bu etkilerinin belirgin düzeyde daha güçlü olduğu tespit edilmiştir. Pratikte kullanılırken, statinlerin kreatin kinaz yüksekliği yapmadan da kas hücrelerinde histopatolojik değişimlere yol açarak miyopati oluşturabileceği görülmüştür. Statinlerin albuminürik veya proteinürik olgularda anlamlı oranda düzelmeye sağlayabileceği ve bu etkinin de tedavi başlangıcından itibaren ortalama 3 ay içinde görülebileceği ortaya çıkmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Tamminen M, Mottino G, Qiao JH, Breslow JL, Frank JS. Ultrastructure of early lipid accumulation in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(4):847-53.
2. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol* 1998;9(5):471-4.
3. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340(2):115-26.
4. Criqui MH, Heiss G, Cohn R, Cowan LD, Sushindran CM, Bangdiwala S, et al. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1993;328(17): 1220-5.
5. Onat A, Şenocak M, Örnek E. [Investigations survey on prevalence of cardiac disease and its risk factors in adults in Turkey: 4. blood lipid levels]. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1991;19(2):169-77.
6. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999;100(13): 1481-92.
7. Özgil D, Yumuk V. [Primary hyperlipidemias: classification, diagnostic measures and clinical aspects]. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1(20):12-6.

8. Delanty N, Vaughan CJ. Vascular effects of statins in stroke. *Stroke* 1997;28(11):2315-20.
9. Baykan M. [Statins in hyperlipidemia]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(7):57-65.
10. Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, Cole T, Curhan GC; Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(6):1605-13.
11. Afzali B, Goldsmith DJ. Beneficial effects of statins on the kidney. *J Clin Pathol* 2004;57(7):673-4.
12. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992;152(7):1490-500.
13. Azezi A, Kubat A, Kutlutürk F. [Statins for the management of hyperlipidemia]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1(20):42-8.
14. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346(16):1221-31.
15. Chen Z, Peto R, Collins R, MacMahon S, Lu J, Li W. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *BMJ* 1991;303(6797):276-82.
16. Dede F, Odabaş AR. [Hyperlipidemia and kidney]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(38):52-7.
17. Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, Cole T, Curhan GC; Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(6):1605-13.
18. Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med* 2006;145(2):117-24.