

Statines, de lucratieve cholesterverlagers die inmiddels door bijna een miljoen Nederlanders worden geslikt, liggen opnieuw onder vuur. Zag Bayer zich in augustus 2001 gedwongen Baycol/Lipobay van de markt te halen wegens een oplopend aantal gevallen van rhabdomyolyse (potentieel fatale spierafbraak), AstraZeneca's onlangs gelanceerde Crestor® wacht mogelijk eenzelfde lot. En een groeiende groep wetenschappers waarschuwt dat alle statines slachtoffers maken.

Public Citizen, een machtige Amerikaanse consumentenbond, drong er begin maart bij de FDA op aan Crestor® (rosuvastatine) onmiddellijk van de markt te halen. 'Deze effectieve cholesterolverlager is de eerste statine die al in de klinische tests opvallend veel problemen gaf,' zegt dr. Sydney Wolfe van Public Citizen. 'De incidentie van rhabdomyolyse en nierproblemen was zo hoog dat de FDA besloot om de 80 mg variant niet toe te laten.'

In de krap vijf maanden dat de nieuwe statine op de markt is, werden zeven

DOOR: MELCHIOR MEIJER

cholesterolverlaging

hartfalen - kanker - geheugenverlies



gevallen van Crestor-gerelateerde, bijna fatale rhabdomyolyse gemeld. Een gezonde 39-jarige vrouw die vanwege een wat verhoogd cholesterol op 20 mg rosuvastatine was gezet, overleed aan acute nierinsufficiëntie. Sydney Wolfe: 'Crestor[®] is een potentieel levensgevaarlijke statine. Niet voor niets laten de Duitse en Zweedse controle-organen het middel niet toe.' Public Citizen pleitte destijds ook voor een 'ban' op Lipobay.

Commerciële zegetocht

Statines, zogenoemde HMG-CoA-reductaseremmers, zijn sinds Mercks' lancering van lovastatine in 1987 bezig aan een nooit vertoonde commerciële zegetocht. Miljoenen mensen over de hele wereld slikken dagelijks trouw hun Zocor[®], Lipitor[®], Lescol[®], generieke klonen en nu dus ook Crestor[®]. 'Statines zijn de nieuwe aspirine,' riep onderzoeker dr. Rory Collins uit bij de publicatie van zijn Heart Protection Study¹, een zeven jaar lang, deels door Merck gefinancierd onderzoek onder 20.000 Britten.

Hij toonde aan dat statines iedereen enigszins beschermen tegen een hartinfarct. Ouderen, jongeren, mannen, vrouwen, mensen met een hoog cholesterol en mensen met normale of zelfs lage cholesterolspiegels.

Kleine, 'inconclusive' studies

De meritelijst van deze groep medicijnen lijkt verder schier eindeloos. Vrijwel wekelijks verschijnen er kleine, niet conclusieve studies die suggereren dat het wondermiddel niet alleen een 'indrukwekkende' bescherming biedt tegen hartinfarcten, maar ook helpt tegen botontkalking, borstkanker, prostaatcancer, diabetes en hartfalen. De farmaceutische industrie bazuïnt via door haar gesponsorde patiëntenorganisaties rond dat mensen hun cholesterol moeten laten checken en dat het nooit laag genoeg kan. Deze extreem knap geregisseerde campagne werkt. Onlangs meldde *De Telegraaf* dat het medicijn inmiddels in het drinkwater kan worden aangetoond.

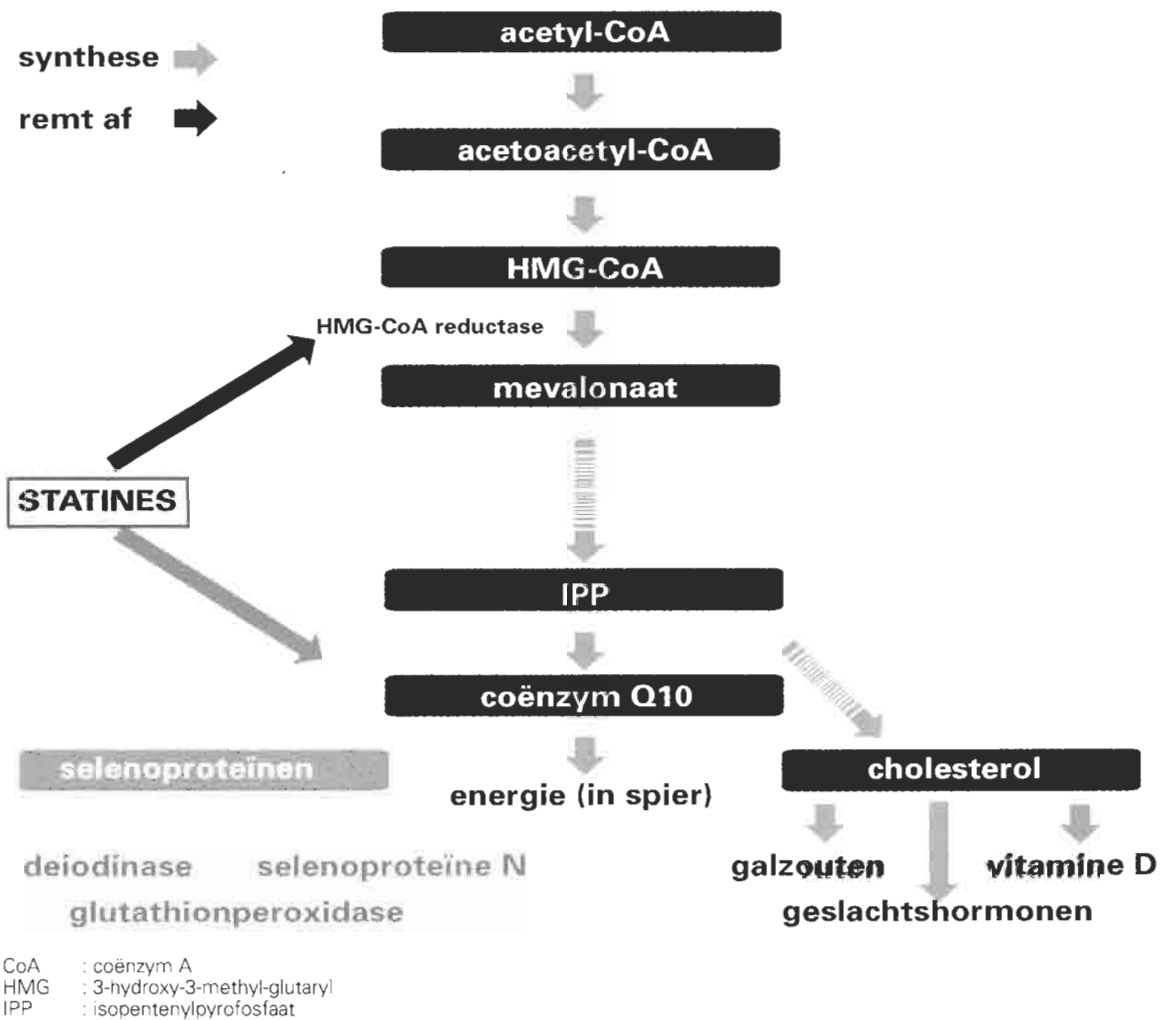
Met argusogen

Een groeiende groep artsen en wetenschappers slaat de opmars van de statines met argusogen gade. Zij waarschuwen voor onvermoede negatieve consequenties bij langdurig gebruik. Blootstelling aan statines zou op termijn onder meer kanker, geheugenverlies, polyneuropathie en chronisch hartfalen in de hand werken. 'Statines maken veel slachtoffers', zegt cardioloog dr. Peter Langsjoen uit Tyler in de Amerikaanse staat Texas. Langsjoen, die een aantrekkelijke carrière in een academisch ziekenhuis opgaf om zich te kunnen wijden aan wat hij noemt 'Statine Geïnduceerd Hartfalen', stak op dinsdag 9 maart tijdens een conferentie in het Ullevål Academisch Ziekenhuis van Oslo een lesje medische biologie af dat elke brugklasser direct begrijpt.

Biochemische ABC

'Statines blokkeren de aanmaak van mevalonaat, de voorloper van zowel cholesterol, de zogenoemde dolicholen,





Synthese uit acetyl-CoA van cholesterol, coënzym Q10 en de selenoproteïnen. Statines remmen meerdere stappen in dit biochemische pad.

het squalen en het coënzym Q10. Dolicholen en squalen zijn extreem belangrijk, maar ik beperk me even tot coënzym Q10. Deze stof is noodzakelijk voor het functioneren van de mitochondriën, de energiefabriekjes in onze cellen. Slik een statine en je onderdrukt de aanmaak met zo'n 40%. De cellen die het sterkst afhankelijk zijn van een adequate Q10-voorziening, zijn die van het zenuwweefsel, van de skeletspieren, maar vooral die van de hartspier. Hartspiercellen vreten coënzym Q10.'

Chronische hartfalen

'Krijgen hartspiercellen onvoldoende Q10, dan gaan ze vroeger of later minder goed functioneren en meldt de patiënt zich met chronisch hartfalen.' Oudere statineslikkers ontwikkelen volgens Langsjoen binnen een half jaar tot een jaar een problematisch Q10-gebrek, bij jongere mensen kan het enkele jaren duren. Zodra een statineslikker zich presenteert met de klassieke klachten van hartfalen – extreme vermoeidheid en een toenemende

kortademigheid – bepaalt Langsjoen de Q10-status en start suppletie. De resultaten van die interventie zijn hoopgevend. 'Als we een patiënt bij de eerste symptomen van z'n statine afhaken en op 200 tot 300 mg coënzym Q10 zetten, is de schade doorgaans reversibel. Spierpijn, een enorm veel voorkomende bijwerking van statines, is vermoedelijk een teken dat ook de hartspier onder vuur ligt. We hebben overigens vastgesteld dat statineslikkers vaak forse musculaire afwijkingen ontwikkelen, zonder dat

het creatininekinase omhooggaat. De patiënt kwijnt weg, maar de dokter ziet geen alarmvinkje in de labresultaten en zet de therapie rustig voort. Godzijdank worden de meeste mensen zo allemachtig beroerd van statines, dat de therapietrouw belabberd is. Na twee jaar houdt 60% het voor gezien.'

Topje van ijsberg

Vorig jaar publiceerde Langsjoen een eigen onderzoekje waarin hij observeert dat 70% van de mensen al na een half jaar statinetherapie diastolische dysfunctie vertoont, een eerste teken van hartfalen. 'Artsen schrijven deze medicijnen met een verpletterende nonchalance voor.' Na het Lipobay-incident in 2001 schreef een groep alerte artsen en wetenschappers onder aanvoering van de Italiaanse biochemicus dr. Jean Paul Littarru een brandbrief aan de FDA en later ook aan de gezondheidsautoriteiten van de EU. Daarin spraken ze de vrees uit dat de statine-gerelateerde sterfgevallen wel eens het topje van een ijsberg zouden kunnen vertegenwoordigen. 'Er zijn aanwijzingen dat wij dokters met de beste bedoelingen een levensbedreigende toestand creëren bij miljoenen patiënten.' Beide overheden hebben tot op heden niet eens een ontvangstbevestiging gestuurd.

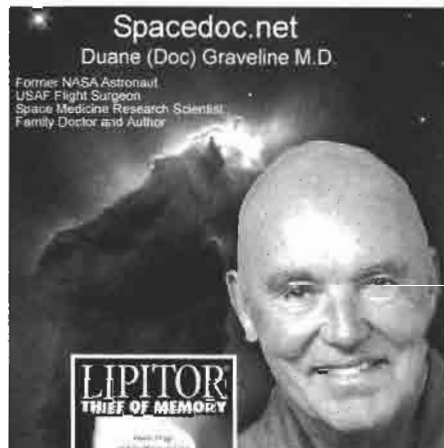
De Leugen Regeert

Zijn Langsjoen en andere verontruste artsen domweg een stel geschifte kwakzalvers, zoals de voorzitter van de Stichting Bloedlink (door Pfizer, AstraZeneca, BMS en Novartis gesponsorde organisatie voor mensen met familiale hypercholesterolemie) onlangs in het VARA-programma *De Leugen Regeert* beweerde? Langsjoen

is een regulier opgeleide en praktizerende cardioloog en bestuurslid van het respectabele American Board of Cardiologists. Zijn studies zijn uitgevoerd volgens de geldende mores en controleerbaar. Bovendien ontkent de industrie het 'manco' niet. Merck & Co deponeerde in 1990 zelfs twee patenten voor een combinatiepreparaat van een statine en een dosis goed opneembare Q10, 'om de ongewenste Q10-onderdrukking en daaruit voortvloeiende spierproblemen te compenseren'. De combinatiepil werd nooit gerealiseerd. Merkwaardig is ook dat in de Canadese artsenvoorlichting netjes wordt gewaarschuwd voor een verband tussen statinegebruik en hartfalen.² In de rest van de wereld ontbreekt die paragraaf.

Combinatiepil?

Waarom beginnen de fabrikanten niet aan een eenvoudige combinatiepil die waarschijnlijk minder bijwerkingen geeft en dus hun handel zou stimuleren? De Amerikaanse biochemicus dr. Cristian Allen, voormalig medewerker van de National Institutes of Health, geeft per e-mail een plausibele verklaring. 'Elke nieuwe combinatie moet opnieuw klinisch worden getoetst. In dit geval zouden dan vier groepen worden bekeken: een placebogroep, een statinegroep, een Q10-groep en een groep die de combinatie krijgt. Extra coënzym Q10 heeft in veel kleinere studies laten zien gunstige effecten te hebben op de cardiovasculaire conditie. Het zou dus kunnen dat de mensen in de Q10-groep het net zo goed doen als degenen die de statine of de combi slikken. Op zo'n studie zit de industrie natuurlijk niet te wachten.'



Astronaut Graveline, die opeens te maken kreeg met geheugenverlies. Hij schreef er een boek over.

Zeventig mensen voor één infarct

Statines redden levens. Wie de grote studies op een rij zet, constateert dat je zeventig mensen met een hoog risicoprofiel gedurende vijf jaar moet behandelen om één infarct te voorkomen. Aspirine presteert exact hetzelfde. Collins toonde in de Heart Protection Study bovendien ongewild aan dat het effect volledig los staat van de mate van cholesterolverlaging.¹ Mensen met hoge waarden profiteren evenzeer als mensen met normale of zelfs lage waarden, terwijl degenen bij wie het LDL-cholesterol niet te diep zakt, de beste prognose hebben. Steeds minder deskundigen ontkennen nog dat statines hun werking vooral danken aan hun ontstekingsremmende, stollingsremmende en plaque-stabiliserende capaciteiten. Tegenover de bescheiden winst, die als je alle grote studies bekijkt alleen geldt voor mannen met een hoog risicoprofiel en niet voor vrouwen en ouderen, staat een sinistere oversterfte aan kanker. Berucht is de CARE-studie.³ In de statinegroep (2081 personen) ontwik-

kelden dertien vrouwen borstkanker, in de controlegroep (aantal 2078) één. Het EXCEL-project met 8245 patiënten, starring Merck's lovastatine, werd al na elf maanden gestaakt omdat in de behandelde groep 275% meer doden vielen, voornamelijk als gevolg van kanker. Ruim zes jaar geleden schreven Newman en Hulley in de *Journal of the American Medical Association* met betrekking tot het kankerrisico: 'Experimenten suggereren dat statine-therapie moet worden vermeden, behalve bij mensen met een hoog en onmiddellijk risico [op een hartinfarct].'⁵

NASA-astronaut

Gepensioneerd astronaut en NASA arts dr. Duane Graveline maakte tot zijn ontzetting twee episodes van Transient Global Amnesia (voorbijgaand algemeen geheugenverlies; TGA) door. Tijdens zijn jaarlijkse vliegkeuring werd vastgesteld dat zijn LDL-cholesterol wat was gestegen. Graveline moest aan de Lipitor[®]. Hij werd moe en hangerig van de pillen, maar zette door. 'Ik was net als 90% van mijn collega's volkomen gehersenspoeld met de cholesterolmythe en dacht dat stoppen onverantwoord was.' Vijf weken na zijn Lipitor-debuut raakte

Graveline plotseling 'volledig de weg kwijt'. 'Ik wist niet meer wie ik was en wat ik deed. Mijn vrouw heeft me naar de voordeur gelokt en een beker melk en wat koekjes gegeven.' Hij kwam bij zinnen op de EHBO van het ziekenhuis. De artsen konden niets vinden en stelden de diagnose van TGA. Een uiterst zeldzaam neurologisch fenomeen, dat in de literatuur niet wordt vermeld als mogelijke bijwerking van statines. Graveline was bang voor een op handen zijnde dementie, maar wantrouwde ook de Lipitor[®]. Hij liet z'n cholesterol voor wat het was, voelde zich snel weer uitstekend en dacht steeds minder vaak aan het bizarre voorval.

Niet Lipitor[®]...

Tot hij een jaar later weer werd gekeurd en zich toch weer liet overhalen om een statine te gebruiken. Zijn keuringsarts deed zijn tegenwerpingen af als bakerpraat. 'Je wordt gewoon een dagje ouder, Duane.' Maar drie weken na hervatting van de kuur verloor Graveline opnieuw alle besef van plaats, tijd en wie hij was. Ditmaal duurde de episode bijna zes uur. Opnieuw konden verbaasde artsen niets vinden. En nee, aan de Lipitor[®] kon het niet liggen.

Graveline waarschuwt vooral de luchtvaart voor de gevaren van Lipitor[®].



Zestig gevallen bekend

Zwaar geschrokken begon Graveline een speurtocht in de medische literatuur. Als ex-NASA man had hij toegang tot alle databases. Al snel vond hij de zogenoemde *Wagstaff Paper*.⁶ Een analyse van zestig bij FDA's MedWatch aangemelde gevallen van statine-geïnduceerd geheugenverlies, waaruit blijkt dat het verschijnsel veel gebruikelijker is dan algemeen wordt aangenomen.

Hij kwam in contact met neurowetenschapper dr. Beatrice Golomb. Zij maakt in opdracht van de National Institutes of Health een overzicht van ernstige bijwerkingen van statines. Halverwege dit jaar wordt haar onafhankelijke vijfjarige Statin Study gepubliceerd.⁷ Golomb wil uiteraard nog niet in details treden, maar zegt dat cognitieve problemen door statinegebruik inmiddels 'schrikbarend gewoon' voor haar zijn. Graveline schreef een boek over zijn TGA-ervaringen en zijn onderzoek: *Lipitor[®], Thief of Memory*.⁸ Hij communiceert bovendien met luchtvaartgeneeskundigen over de hele wereld, om ze te waarschuwen voor het gebruik van statines door vliegers.

Truc: bijwerkingen opdelen

Zijn Graveline, Golomb en de National Institutes of Health een beetje de kluts kwijt? Een dergelijk ingrijpend probleem zou in de verplichte toelatingstests toch aan het licht gekomen zijn? 'Farmaceutische bedrijven registreren zulke klinische studies van a tot z,' zegt biochemicus en natuurkundige dr. Joel M. Kauffman van de University of Philadelphia. 'En ze hebben helaas de gewoonte om ernstige bijwerkingen die de introductie van een nieuw medicijn kunnen dwarsbomen, op te

delen in zes of zeven verschillende categorieën. TGA kun je bijvoorbeeld splitsen in verwarring, geheugen-zwakke, seniliteit, dementie, verminderd cognitief functioneren, noem maar op. Zo maken ze van één onrustbarend vaak optredende bijwerking simpelweg zeven relatief zeldzame bijwerkingen.'

Nederland

Slikken of niet slikken? Het Nederlandse medische establishment reageert unaniem furieus op de uitlatingen van minstens zo competente collega's als Langsjoen, Graveline en Golomb. Vaatdeskundige dr. John Kastelein van het Amsterdamse AMC vindt het allemaal 'flagrante onzin' en meent dat statines zo snel mogelijk zonder recept moeten worden verkocht.⁹ De Leidse cardioloog dr. Ernst van der Wall suggereerde in een landelijke krant dat statinegebruikers zich eventuele klachten inbeelden. 'Hartpatiënten zijn angstige mensen en overdreven

alert op onschuldige signalen van het lichaam.'⁹ Beiden voeren aan dat statines in alle grote studies hun nut dubbel en dwars hebben bewezen en dat ze tot de veiligste en best geteste medicijnen uit de medische geschiedenis behoren. Op de genoemde bezwaren gaan ze echter niet nader in. De statineproducenten onthouden zich van ieder commentaar.

Zonder parachute

'Als je per se niet met een hartinfarct aan de hemelpoort wilt verschijnen – maar kanker, chronisch hartfalen, een ongeluk of een strop om je nek preferereert – kun je het gebruik van een statine overwegen', zegt lipiddeskundige dr. Marshall E. Deutsch. 'Als je meer waarde hecht aan de kwaliteit van je resterende jaren, zou ik bedenken. Zonder parachute uit een vliegtuig springen is een probaat middel tegen kanker. Het effect op de totale mortaliteit is echter zo zorgwekkend dat geen arts het als interventie inzet.'



1. 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
2. Lipitor: Hitting Targets. Artsenreclame Pfizer in Canadese editie *New England Journal of Medicine*, 15 januari 2004
3. Sacks FM, Pfeffer MA, Moya LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wu CC, Davis BR, Braunwald E. 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
4. Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, Dujovne C, Downton M, Franklin FA, Gould AL, Hesney M, Higgins J, Hurley DP. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results. I. Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1991; 151:43-49
5. Newman TB, Hulley SB. Carcinogenicity of lipid-lowering drugs. *JAMA* 1996; 275(1):55-60
6. Wagstaff LR, Mitton MW, Arvik BM, Doraiswamy PM. Statin-associated memory loss: analysis of 60 case reports and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2003; 23(7):871-80
7. Statin Study, Dr Beatrice A. Golomb, University of California. Publicatie: medio 2004. Contact: statinstudy@ucsd.edu
8. Graveline D. Lipitor: Thief of Memory, Statin Drugs and the Misguided War on Cholesterol. ISBN: 0-7414-1881-9
9. Meijer M. Algemeen Dagblad - Diagnose, 16 januari 2004

LAATSTE NIEUWS – *The Lancet*, 13 maart 2004

Statines remmen selenoproteïnen

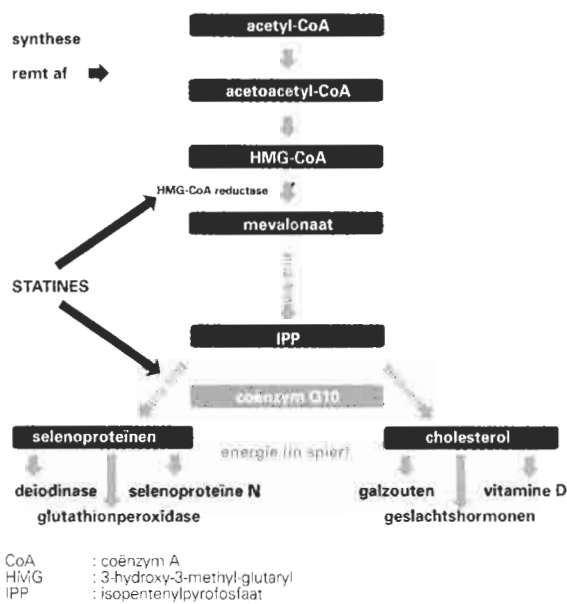
DOOR: JAC. VAN DONGEN, GERT E. SCHUITEMAKER

Volgens de Duitse biochemici dr. Bernd Moosmann en dr. Christian Behl van de universiteit in Mainz kunnen de raadselachtige myopatische bijwerkingen van statines verklaard worden door stoornissen in de biosynthese van selenoproteïnen (zie figuur).¹ De pathologische verschijnselen lijken wel heel erg veel op die van een seleniumtekort.

Dus niet alleen de remming van de synthese van coënzym Q10² lijkt in het geding. Ook die van selenium-afhankelijke enzymen, waaronder ook het antioxidatieve glutathionperoxidase, speelt mogelijk een rol. Waar suppletie met coënzym Q10 wel het risico van bijwerkingen van de statines kan verlagen, lijkt het onwaarschijnlijk dat seleniumsuppletie soelaas biedt.

Hoe zit dit allemaal in elkaar?

Naast de remming van de mevalonaatsynthese (zoals die ook voor Q10 geldt), bestaat er ook een remming van de omzetting van het isopentenylpyrofosfaat (IPP) in de belangrijke selenoproteïnen. Met als gevolg dat het pas ontdekte selenoproteïne N niet of onvoldoende wordt



Synthese uit acetyl-CoA van cholesterol, de selenoproteïnen coënzym Q10. Statines remmen meerdere stappen in dit biochemische pad.

gevormd.¹ Dit eiwit lijkt een belangrijke rol te spelen in de vorming en handhaving van spierweefsel. In celkweken kon een sterke afremming van de selenoproteïnesynthese door toevoeging van lovastatine worden aangetoond.³

Keshanziekte

Moosmann en Behl wijzen op de sterke overeenkomsten tussen statine-geïnduceerde myopathie en de klinische pathologie van een ernstig seleniumtekort.¹ Bijvoorbeeld de Keshanziekte, een vorm van cardiomyopathie in afge-

Chinezen in de provincie Keshan leden aan een seleniumtekort (Keshanziekte) met als gevolg symptomen die ook gezien worden bij patiënten die statines slikken.



legen gebieden in China, is verbonden met onvoldoende inname van selenium.⁴ Verder komt myopathie voor na langdurige parenterale voeding zonder selenium.⁵ Bij vee is necrotische myopathie of 'white muscle disease' een eerste indicatie voor seleniumgebrek.⁶ Mutaties in het gen, dat codeert voor selenoproteïne N, veroorzaakt erfelijke vormen van spieraandoeningen.¹

De voornaamste kenmerken van statine-geïnduceerde myopathie zijn pijn aan de skeletspieren, spierzwakte en vermoeidheid. Na lichamelijke inspanning of lichte sportbeoefening kan er sprake zijn van aanhoudende spierpijn, hetgeen duidt op een stoornis in het herstel van spierschade op microniveau.⁷

Moosmann en Behl beperken zich met hun 'selenoproteïne'-hypothese vrijwel uitsluitend tot het verklaren van de bekende bijwerking 'myopathie'. Toch lijkt het dat ze niet kunnen nalaten om ook een relatie te suggereren met andere bijwerkingen ('... seem to explain many of the enigmatic effects and side-effects of statins').¹ Een directe relatie met kanker durven ze niet aan.

Selenium helpt niet bij statinegebruik

In hun conclusie bevelen de auteurs seleniumsuppletie niet aan als een combi-behandeling met de statines. Immers, de bijwerkingen lijken op die van een seleniumtekort, maar zijn niet het gevolg van een tekort aan dit mineraal. Ze zijn het gevolg van verminderde concentratie eiwitten, waarvan selenium een essentieel onderdeel is, de selenoproteïnen. De hoofdwerking van de statines, namelijk het verlagen van het risico van hart- en vaatziekten, schrijven de auteurs ook toe aan de verlaging van de selenoproteïneconcentratie en niet zozeer aan het cholesterolverlagende effect van deze medicijnen.

Dat zou betekenen dat koppige statineslikkers de gevolgen van een tekort aan selenoproteïnen op de koop toe moeten nemen. Dit hoeft niet alleen te resulteren in een myopathie (als gevolg van het verminderde selenoproteïne N), maar ook in een verminderde werking van het schildklierhormoon T3 (als gevolg van remming van de synthese van het de 5'-deiodinase) en, nog belangrijker, in een verminderde antioxidatieve activiteit van het glutathionperoxidase of andere selenium-afhankelijke enzymen.

De anti-kankerwerking van selenium wordt wel verklaard via deze selenoproteïnen.^{8,9,10} Mogelijk dat deze hypothese zo ook de relatie tussen kanker en statinegebruik^{11,12} verklaart, alsook waarom de totale sterfte door statines ten opzichte van een placebo niet wordt verlaagd.^{13,14}

Dringend

Verder onderzoek is dringend gewenst. Immers, wanneer deze hypothese wordt bevestigd, dan betekent dit dat statineslikkers



zich blootstellen aan een nog niet in te schatten risico. Het risico is des te groter, omdat kanker en totale sterfte zich vooral na een aantal jaren manifesteren. De statine-onderzoeken

beperken zich evenwel tot ongeveer vijf jaar. Anders gezegd, er tikt mogelijk wereldwijd een tijdbom, voor miljoenen mensen.



1. Moosmann B, Behl C. Selenoprotein synthesis and side-effects of statins. *Lancet* 2004; 363(9412):892-4
2. Meijer M. Cholesterolverlaging statines; ook hartfalen, kanker en geheugenverlies. *Ortho* 2004; 1:56
3. Warner GJ, Berry MJ, Moustafa ME, Carlson BA, Hatfield DL, Faust JR. Inhibition of selenoprotein synthesis by selenocysteine tRNA(Ser)Sec lacking isopentenyladenosine. *J Biol Chem* 2000; 275(36):28110-9
4. Cheng YY, Qian PC. The effect of selenium-fortified table salt in the prevention of Keshan disease on a population of 1.05 million. *Biomed Environ Sci* 1990; 3(4):422-8
5. Watson RD, Cannon RA, Kurland GS, Cox KL, Frates RC. Selenium responsive myositis during prolonged home total parenteral nutrition in cystic fibrosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1985; 9(1):58-60
6. Schrauzer GN. Selen: neuere Entwicklungen aus der Biologie, Biochemie und Medizin. Fischer Verlag, 1983.
7. Thompson PD, Zmuda JM, Domalik LJ, Zimet RJ, Staggars J, Guyton JR. Lovastatin increases exercise-induced skeletal muscle injury. *Metabolism* 1997; 46(10):1206-10
8. Thomson CD. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58(3):391-402
9. Al-Taie OH, Seufert J, Karvar S, Adolph C, Mork H, Scheurien M, Kohrie J, Jakob F. Selenium supplementation enhances low selenium levels and stimulates glutathione peroxidase activity in peripheral blood and distal colon mucosa in past and present carriers of colon adenomas. *Nutr Cancer* 2003; 46(2):125-30
10. Persson-Moschos ME, Stavenow L, Akesson B, Lindgarde F. Selenoprotein P in plasma in relation to cancer morbidity in middle-aged Swedish men. *Nutr Cancer* 2000; 36(1):19-26
11. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. 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
12. Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, Dujovne C, Downton M, Franklin FA, Gould AL, Hesney M, Higgins J, Hurley DP. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results. I. Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1991; 151:43-49
13. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288(23):2998-3007
14. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldson SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehisen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT investigators. 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(9364):1149-5