

## Statinlerin Kemik Üzerine Etkileri

### Effects of Statins on Bone

Merih Eryavuz Sarıdoğan\*, İmdat Özkul\*

#### ÖZET

Osteoporoz, en sık görülen kemik hastalığıdır. Dünya genelindeki yaşlı nüfusun artması nedeniyle osteoporozun yaygınlığında da artma beklenmektedir. Bu nedenle osteoporozun önlenmesi veya tedavisinde kullanılan mevcut tedavi uygulamalarına ek olarak yeni tedavi seçenekleri de araştırılmaktadır. Statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinin yanı sıra kemik yapım ve yıkımı üzerinde de etkilerinin olduğu çeşitli çalışmalarda ve hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Ancak statinlerin osteoporoz tedavisinde kullanılabilmesi için prospektif, randomize ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Statinler, osteoporoz

#### SUMMARY

Osteoporosis is the most common bone disease. The prevalence of osteoporosis is expected to rise due to elderly patients increase worldwide. For this reason, new treatment options as well as existing treatment methods to prevent or treat of osteoporosis are investigated. The statins may not only lower cholesterol, they may stimulate bone formation, as suggested by a number of studies and animal trials. However, prospective randomized and controlled studies are needed to evaluate the effect of statins in the treatment of osteoporosis.

**Key words:** Statins, osteoporosis

#### GİRİŞ

Kemik, yapılanma (modelling) ve yeniden yapılanma (remodelling) adı verilen iki işlem sonucu kemik yapımı ve yıkımı ile seyreden sürekli bir döngü durumundadır. Büyüme döneminde; kemik yapımı (formasyon), kemik yıkımından (rezorbsiyon) fazladır ve devamlı bir yapım söz konusudur. Erişkin dönemde ise yapım ve yıkım birbirine eşittir. Kazanç veya kayıp söz konusu değildir. Yaşlanma ile birlikte yapım ve yıkım arasındaki denge bozularak kemik kaybı başlar. Dengesizlik, yıkımın artışı veya yapımın azalması sonucu ortaya çıkmaktadır. Kayıp belli bir düzeye geldiğinde osteoporoz gelişmektedir (1,2). Osteoporoz düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro yapısının bozulması sonucu, kemik

kırılganlığının ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır. Multigenetik ve multifaktöryel bir hastalıktır. Çok sayıda değiştirilebilen ve değiştirilemeyen risk faktörü hastalıkta rol oynamaktadır. Bu gün osteoporoz tedavisinde kullanılan bifosfonatlar, kalsitonin, östrojenler ve selektif östrojen reseptör modülatörler (SERM) gibi birçok ilaç rezorbsiyonu yavaşlatarak etkili olmaktadır. Bu ilaçlar formasyonu arttırmamakla birlikte kırık riskini önemli ölçüde azaltırlar. Bu gün formasyonu arttırıcı ilaçlarla yapılan çalışmalar, aralıklı uygulanan PTH üzerinde yoğunlaşmakla birlikte kolesterol düşürücü statinlerin de kemik formasyonunu arttırıcı ve kemik gücünü restore edici etkiye sahip oldukları son zamanlarda gösterilmiştir. Bu nedenle bu ilaçların da osteoporoz te-

(\* ) İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

davisinde önemli bir hamle olabileceği düşünülmektedir. Son görüşler ışığında osteoporoz tedavisi Şekil 1'de özetlenmiştir (1,3,4).

Kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde önemli bir yeri olan aterosklerotik sürecin uzun zamandan beri artmış serum kolesterol seviyeleri ile ilişkisi bilinmektedir. Bu ilişki kolesterol seviyelerini düşürecek ilaçların klinikte kullanıma girmesine yol açmıştır. Yapılan büyük ölçekli klinik çalışmalarda hiperkolesterolemisi ve aterosklerozu olan hastalarda statinlerin koroner arter hastalığı riskini azalttığı ortaya konmuştur. Statin tedavisi ile LDL kolesterol ve Trigliseritlerde azalma, HDL kolesterolde artış olmakta ve aterosklerozun ilerlemesinde rol oynadığı bilinen lipid çekirdeğe eklenen modifiye-LDL miktarlarında azalma meydana gelmektedir (5,6,7).

Statinler, hidroksimetilglutaril-koenzim A (HMG-Co A)'nın yapısal analoglarıdır. Etki mekanizmaları HMG-CoA redüktaz enziminin parsiyel inhibisyonu olarak düşünülmektedir. Bu enzim sterol biyosentezinin ilk basamağında yer almaktadır. Asıl kullanım amaçları açısından yüksek afiniteli LDL reseptörlerinde artışa neden olmaları ve karaciğerdeki LDL ekstraksiyonunu ve LDL'nin katabolizmasını arttırmaları önemlidir. Bu şekilde plazma LDL havuzunda önemli bir azalmaya neden olurlar. Belli başlı statinler arasında lovastatin, simvastatin, pravastatin, atorvastatin ve fluvastatin yer almaktadır. Genelde kolesterol sentezinin diurnal olması nedeni ile klinikte günde bir kere ve akşamları kullanılmaktadırlar. Tüm HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin yüksek karaciğer ilk geçiş ekstraksiyonuna sahip oldukları ve emilen doz-

nun çoğunun safra içeriğine geçtiği bilinmektedir. Sitokrom p450 sistemi ile metabolize olmaları bazen klinik açıdan da anlamlı olabilecek ilaç etkileşimlerine yol açmaktadır. Klinik kullanımda statinlerin endotel fonksiyonundaki önemli rolleri de dahil olmak üzere tanımlanmış antiinflamatuvar, antiagregasyon, antikoagülasyon, düz kas hücresi ve plak stabilitesi üzerine etkileri ve hemostatik etkilerini de içeren bir dizi pleiotropik etkileri yüzünden klasik endikasyonları dışında da kullanımları söz konusu olabilir (6,7,8,9).

Wang ve arkadaşları 1995 yılında steroid ve statin kullanan hastalarda sadece steroid kullananlara oranla kemik kaybının daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Daha sonraları Hak ve arkadaşları ise aterosklerotik kalsifikasyon gelişiminin kemik kaybı ile birlikte olduğunu göstermişler ve aterosklerozda bulunan enflamatuvar ajanların kemik kaybından sorumlu olduğu sonucuna varmışlardır. Statinlerin antiaterosklerotik ve antiinflamatuvar etkileri nedeni ile arter ve kemikler arasındaki kalsiyum dağılımını düzenleyebileceği düşüncesi ortaya çıkmıştır (4,10, 11).

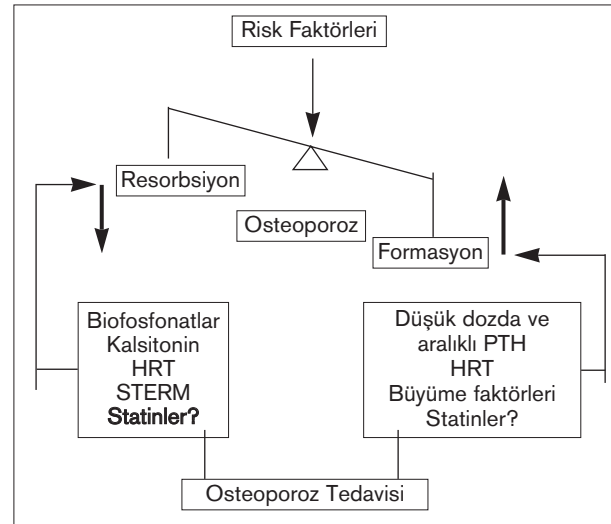
Statinlerin kemik üzerine olan etkileri 2 yolla oluşmaktadır:

**1- Mevalanot yapımı inhibisyonu:** Öncelikle bifosfonatların kemik yıkımını nasıl inhibe ettiğine bakıldığında osteoklast aktivasyonu ve kolesterol sentezinin aynı biokimyasal yoldan geliştiği görülmektedir (Şekil 2). Kolesterol yapımı bir kaç adımda gerçekleşmektedir (13,14,15,16).

Osteoklastlar, ara ürünlerden farnesil pirofosfat (farnesil PP) ve bundan oluşan geranilgeranil pirofosfatları (geranil PP) ana intraselüler proteinlerden glutamiltranspeptidazları (GTPaz) modifiye ve aktive etmek için kullanırlar. Bu olay prenilasyon olarak adlandırılır. Bifosfonatlar, farnesilsentetazi inhibe ederek, statinler ise HMG-CoA redüktazı inhibe ederek bu lipid ürünlerinin oluşumunu engellerler. Böylece her iki grup ilaç osteoklastların aktivasyonunu engelleyerek antirezorbtif etki gösterirler (14, 17,18).

Statin veya bifosfonatlarla karşılaşan osteoklastların apoptoz sonucunda ölmeleri neticesinde kemik döngüsü yavaşlar, kemik yıkımı azalır ve kemik yapım yıkım dengesi sağlanmış olur. Esas önemli olan bifosfonatlarla yapılmış klinik çalışmalarda fragilite ile ilişkili kırık sıklığında azalmanın gösterilmiş olmasıdır (19, 20) .

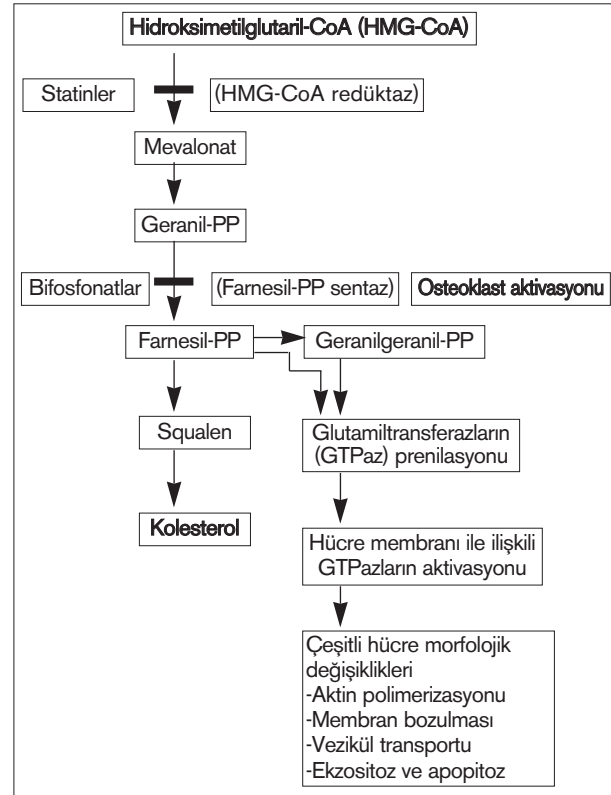
Yapısal olarak bifosfanatlar ile statinler çok farklılık gösterirler. Bifosfanatlar, pirofosfata benzer bir bölge



Şekil 1: Son görüşler ışığında osteoporoz tedavisi

içerir ve karşılaştıkları osteoklastların kabarmış mineralize yüzlerine sıkıca bağlanırlar. Statinler ise böyle bir yapı içermezler ve bu nedenle statinlerin in vivo şartlarda osteoklastlara karşı biyolojik aktivite gösterip gösteremeyeceğini tahmin etmek zordur (1).

**2- Kemik morfojenik protein - 2 ( BMP – 2 ) promoter aktivasyonu:** Bu protein osteoblastların proliferasyonu, matürasyonu ve yeni kemik meydana getirmesine yardımcı bir büyüme faktörüdür. Statinlerin BMP-2 protein aktivasyonunu arttıran etkileri ilk defa Mundy ve arkadaşları tarafından saptanmıştır (1,2 ). Bu etki sadece *Aspergillus terreus*'dan elde edilmiş olan lovastatinde bulunmuştur. Mundy ve arkadaşları BMP-2 için promoteri aktive eden 30000'in üzerinde tabii bileşik olduğunu göstermişlerdir. Yeni doğan sıçanların kafa tası kemiklerinden hazırlanan organ kültürlerine 5 gün boyunca günde 3 kez lovastatin enjekte edildiğinde kemik volümü plaseboya oranla % 50 artmıştır. Histolojik incelemede kemik yapım yüzeyleri ve osteoid birikiminde artış saptanmıştır. Fluvastatin, simvastatin ve mevastatin ile in vitro ortamda osteoblast benzeri hücre yüzeylerinden BMP-2 yapımının iki kattan daha fazla arttığı ve de BMP-2 mRNA ekspresyonunda da artış saptanmıştır.



Şekil 2: Kolesterol sentezi ve osteoklast aktivasyonu.

tanmıştır. Daha sonraları yapılan bazı çalışmalarda postmenopozal osteoporoz için iyi bir örnek olan ooforektomili sıçanlarda, oral simvastatin verildiğinde trabeküler kemik hacminde % 39 - 94 e varan artışlar bulunmuştur (12,21).

Statinlerin insanlarda kırık riskini azaltıp azaltmadığı konusunda yapılan çalışmaların bir kısmında kırık riskinde düşme saptanmıştır (Tablo 1). Statin kullananlarda kullanmayanlara göre kırık riskinde yarıdan daha fazla bir azalma olduğu dört çalışmada gösterilmiştir. Bu bulgular statin kullanımı ve azalmış kırık riski arasındaki ilişkinin nedensel ve statinlerin biyolojik aktivitelerine bağlı olduğunu göstermektedir. Meier ve arkadaşları yaptıkları vaka kontrollü bir çalışmada 3940 kırıklı hastayı, 23.379 kırksız hasta ile karşılaştırmışlardır. Sigara kullanımı, Vücut kitle indeksi (BMI), steroid kullanımı ve östrojen kullanımı kontrol edildikten sonra kırık OR oranının (OR) 0.55 olduğunu saptamışlardır (22). Wang ve arkadaşları, kalça kırığı nedeniyle hospitalize edilmiş 122 hastayı 4888 kalça kırığı olmayan hasta ile vaka kontrollü bir çalışmada karşılaştırmışlardır. Irk, sağlık durumu, iskemik kalp hastalığı, kanser, diabetes mellitus (DM), psikoaktif ilaç kullanımı, östrojen kullanımı ve tiazid türü diüretik kullanımı kontrol altına alındıktan sonra kırık OR statin kullananlarda 0.5 tespit edilmiştir (10).

Chan ve arkadaşları ise kalça, humerus, distal tibia, el bileği veya vertebra kırığı olan 60 yaşın üzerindeki 928 kadın hastayı 2747 kırksız kadın ile karşılaştırmışlardır. Çalışmalarına osteoporoz tedavisi gören hastaları almamışlardır. Son 2 yılda statin kullanmamış kadınlarla karşılaştırıldığına kırık OR 0.48 bulunmuştur (23).

Bauer ve arkadaşları bir metaanalizde, 65 yaş üstü 8412 kadın hasta ile yapılan Osteoporotik Kırık Çalışması (SOF) ve 55-80 yaş arası 6459 kadın hasta ile yapılan Kırık Müdahale Çalışmasını (FIT) incelemişlerdir. Ortalama 4 yıllık statin kullanım süresi olan hastalarda kalça kırık OR'sini 0.30 saptamışlardır (24).

Diğer bazı çalışmalarda ise statinler ile kırık riski azalması arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

LaCroix ve arkadaşları 90.000'den fazla postmenopozal kadında statin kullanımı ile kalça kırık riski arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında anlamlı bir fark tespit edememişlerdir. Ancak çok az hasta 3 yıl süreyle statin kullanmıştır. Bu nedenle bu çalışmaya göre uzun süreli statin kullanımının kırık riskinde azalma yapmadığını söylemek mümkün değildir (25).

Van Staa ve arkadaşları, 81.880 kırıklı hasta ile 81.880 kırksız hastayı statin kullanımı ve kırık riski açısından karşılaştırdıkları çalışmalarında anlamlı bir ilişki saptayamamışlardır (26).

İskemik hastalıkta Pravastatin ile Uzun süreli Müdahale Çalışmasında (LIPID) Reid ve arkadaşları, 9014 hastayı (% 17 kadın ve ortalama yaş 62) Pravastatin 40 mg/gün ve plaseboya randomize etmişlerdir. Ortalama 6.1 yıllık bir takip sonrasında statinlerin kırık riski üzerine anlamlı etkilerini destekleyen bulguya rastlanılamamıştır (27).

Diğer bir çalışmada da Pederson ve Kjekshus, İskandinav Simvastatin Hayatta kalma Çalışmasında (4S) kırık sıklığını araştırmışlardır. Simvastatin 20-40 mg/gün kullanan ve kullanmayan koroner arter hastalığı olan 35-70 yaşları arasındaki hastaların 155'inde meydana gelen kırığın incelenmesi sonucunda iki grup arasında anlamlı fark tespit edilememiştir (28).

Statinlerin kemik yoğunluğundaki artışı araştıran

çalışmalarda da kırık riskinde olduğu gibi çelişkili sonuçlar vardır (Tablo 2). Chung ve arkadaşları retrospektif bir çalışmada, Pravastatin veya simvastatin kullanan 36 Tip 2 DM'li hasta grubu ile statin kullanmayan 33 DM'li hasta grubunda statinlerin femur boynu kemik yoğunluğuna olan etkisini araştırmışlardır. Hastalar 15 ay sonra değerlendirildiğinde statin kullanan grupta femur boynu kemik yoğunluğunda % 0.88 anlamlı bir artış olurken kontrol grubunda % 1.03 oranında bir azalma kaydedilmiştir (29).

Diabetes mellitusta kemik metabolizmasını tek başına etkileyebilmektedir. Tip I DM olan hastalarda kemik yoğunluğu sağlıklı kişilere oranla daha düşüktür. Bunun aksine Tip II DM olan hastalarda ise hiperinsülinemi ve rölatif olarak yüksek BMI, kemik kaybından korumaktadır (1).

Bauer ve arkadaşlarının yaptıkları SOF ve FIT çalışmalarının metaanalizinde statin kullanan kadınlarda kalça kemik yoğunluğunda artış saptamala-

**Tablo 1:** Statin kullanan olgularda kırık riskindeki değişiklikleri araştıran çalışma sonuçları.

Çalışmacılar	Çalışma tipi	Olgu sayısı	Kırık bölgesi	Bulgular
Meier ve ark	Vaka-kontrollü	1030	Tüm	OR 0.55
Wang ve ark	Vaka -kontrollü	240	Kalça	OR 0.50
Chan ve ark	Vaka-kontrollü	333	Tüm	OR 0.48
Bauer ve ark	Cohort	598	Kalça	OR 0.30
LaCroix ve ark	Vaka-kontrollü	7847	Tüm	HR 0.98
Van Staa ve ark	Vaka-kontrollü	950	Tüm	OR 1.01
Reid ve ark	Randomize	4512	Tüm	HR 1.05
Pedersen ve ark	Randomize	2221	Tüm	sıklık % 3.78

OR: odds oranı, HR: Hazard oranı

**Tablo 2:** Statin kullanan olgularda kemik mineral yoğunluğundaki (KMY) değişiklikleri araştıran çalışma sonuçları.

Çalışmacılar	Çalışma tipi	Olgu sayısı	Bölge	Kemik mineral yoğunluğu (KMY)
Chung ve ark	Retrospektif	36	Kalça	Statin kullananlarda 15 ayda % 0.88 artış Kullanmayanlarda 14 ayda % 1.03 azalma (P<0.05)
Edwards ve ark	Kohort	41	Kalça Vertebra	Statin kullananlarda 0.76 g/cm <sup>2</sup> Kullanmayanlarda 0.68 g/cm <sup>2</sup> (P<0.05) Statin kullananlarda 0.99 g/cm <sup>2</sup> Kullanmayanlarda 0.91 g/cm <sup>2</sup> (P<0.001)
Watanabe ve ark	Randomize	25	Tüm vücut Lomber Vertebra	1 yılda değişiklik yok Fluvastatin ile % 1 artış Pravastatin ile % 2 azalma (P<0.04)
Sirola ve ark	Prospektif Kohort	620	Lomber Vertebra Kalça	Gruplar arasında fark yok Gruplar arasında fark yok

rına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır (24).

Edwards ve arkadaşları 100 kontrol ve statin kullanan 41 postmenopozal hastayı kemik yoğunluğu açısından karşılaştırmışlardır. Ortalama statin kullanım süresi 48 aydır. Hastaların % 51'i simvastatin, % 24'ü pravastatin, % 15'i atorvastatin ve % 10'u fluvastatin kullanmaktaymış. Statin kullanan hastalarda kemik mineral yoğunluğu (KMY) anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Ayrıca KMY'deki artış yaş, boy ve ağırlık ile de karşılaştırılmış ve anlamlı bulunmuştur. Bunun aksine statin kullanmayan ve total kolesterol seviyesi 290 mg/dl olan kadınlar ile kontrol grubu kalça ve vertebra KMY açısından karşılaştırıldıklarında bir fark kaydedilmemiştir (30).

Başka bir çalışmada ise Watanabe ve arkadaşları fluvastatin ve pravastatin'in etkilerini küçük randomize bir çalışmada araştırmışlardır. Bir yıl sonra tüm vücut KMY'de her iki ilaçla herhangi bir artış olmamıştır. Ancak vertebra KMY'de fluvastatin alan grupta % 1 artış, pravastatin alan grupta % 2 azalma tespit edilmiştir (31).

C vitamini bir antioksidandır ve total serum kolesterolünü orta derecede düşürdüğü çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Bu nedenle statin ve C vitamin kombinasyonu kardiyovasküler sistem üzerine pozitif ilave etkiler sağlamaktadır. Bjarnason ve arkadaşları 65 yaş ve üzerindeki 68 postmenopozal kadında fluvastatin ve C vitamin kombinasyonunun kemik üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Hastalar fluvastatin 40 mg ve C vitamini 500 mg kombinasyonu ve sadece C vitamini 500 mg alacak şekilde iki gruba randomize edilmişlerdir. 12 haftalık bir takipte kemik yıkım ve yapım belirteçlerine bakılmış, kolesterol düşürücü etkiye sahip dozlarda fluvastatinin kemik yapım belirteçleri üzerinde etkisinin her iki grup içinde ve kontrol grubunda farklı olmadığı gösterilmiştir. Özellikle yıkım belirteçlerinde başlangıca oranla düşme saptanmış, etkinin statin veya C vitaminden hangisine bağlı olduğuna açıklık getirilememiştir (32). Sirola ve arkadaşları statin kullanımının KMY üzerine etkilerini Finlandiya'da yaptıkları randomize kontrollü, prospektif ve uzun dönemli çalışmada araştırmışlardır. Erken postmenopozal 620 kadın hasta ortalama 2.8 – 5.4 yıl takip edilmiştir. Hastalar sürekli statin kullanan 55 kadın, aralıklı statin kullanan 63 kadın, statin kullanmayan hiperkolesterolemi 142 kadın ve statin kullanmayan ve hiperkolesterolemisi olmayan 360 kadın olarak dört gruba

bölünmüştür. Statinlerin erken postmenopozal kemik kaybından korumadığını tespit etmişlerdir. HRT kullanımı, yaş, menopoz süresi, steroid kullanımı, izlem süresi, diet kalsiyumu ve eşlik eden hastalık gibi parametreler ayarlandığında da KMY'de bir fark bulunamamıştır. Sonuçlarının doğrulanması için daha fazla randomize kontrollü çalışmaya gereksinim olduğunu bildirmişlerdir (33).

HRT kullanımı, diet kalsiyumu ve eşlik eden hastalık gibi parametreler ayarlandığında da KMY da bir fark bulunamamıştır.

Çalışma sonuçları değerlendirildiğinde statinlerin etkileri gerek KMY gerekse kırık riski araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar vermiştir. Bunun en önemli nedeni çalışmaların büyük çoğunluğunda amaç başlangıçta statinlerin etkilerini araştırmaya yönelik olmamasıdır. Çalışmaların çoğunluğu retrospektiftir.

Hiperkolesterolemide kullanılan dozlar, kemiği etkileyecek dozlardan düşük olabilir.

Şu anda kullanılan statinler, kemik yerine kolesterol sentezinin yapıldığı karaciğeri etkilemekte, ancak % 5 kadarı sistemik dolaşıma geçmektedir. Mundy ve arkadaşları sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada şu anda kullanılan dozun 10 kat fazlasını kullanmışlardır.

Çalışmaların çoğunda hastaların fiziksel aktivite düzeyleri belirtilmemiş ve aktivite düzeylerine göre ayarlama yapılmamıştır.

Çalışmalarda kontrol grupları küçük tutulmuştur. Statin olmayan kolesterol düşürücü ilaçları kullanan hastalar az sayıda olduğu için bu gruplarla karşılaştırma yapılamamıştır.

Hastaların kiloları ve BMI'leri osteoporozla ilişkilidir. Düşük BMI osteoporotik kırıklarda risk faktörüdür. Yüksek BMI ise yüksek kolesterol ile ilişkilidir. Bu nedenle kolesterol düşürücü ilaçla tedavi edilen hastalarda artmış yağ dokusu nedeni ile kırık riski daha düşük olabilir. Çalışmaların bir kısmında bu özellik göz önüne alınmamıştır.

Statinlerin kemik üzerine olan etkilerini araştırarak bundan sonraki çalışmalarda değişik statinler değişik doz ve sürelerde kullanılarak kendi aralarında ve kontrollerle karşılaştırılmalı, diğer kolesterol düşürücü ilaçları kullanan hastalar ile de karşılaştırılmalı, kırık için risk faktörleri belirlenip yapılmalı, kırık için risk faktörleri belirlenip randomize edilmeli ve çalışmalarda BMI'i göz önünde tutulmalıdır.

Sonuç olarak; statinlerin, osteoporoz tedavisinde veya profilaksisinde yer alabilmesi için prospektif, randomize ve plasebo kontrollü çalışmalara hız vermek gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Cruz AC, Gruber BL. Statins and osteoporosis: Can these lipid-lowering drugs also bolster bones? *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2002; 69( 4 ): 277- 288.
2. Melton LJ 3rd. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res* 1995; 10: 175-177.
3. Rogers MJ. Statins: lower lipids and better bones? *Nat Med* 2000; 6: 21-23.
4. Moghadasian MH, Frohlich JJ. Statins and bones. *Canadian Med As Jour* 2001; 164 (6): 803-805.
5. Kannel WB, Castelli Wp, Gordon T, et al. Serum cholesterol, lipoproteins and risk of coronary heart disease: The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1971; 74: 1-12.
6. Takemato M, Liao J. Pleiotropic effects of HMGCoA reductase inhibitors. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2001; 212: 1712-1719.
7. Van AL, et al. RhoGTPases and signaling networks. *Genes Dev* 1997; 2295-2322.
8. Laufs U, Fata V, Plutzky V, et al. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMGCoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1129-1135.
9. Vallance P, Chan N. Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. *Heart* 2001; 85: 342-356.
10. Wang PS, Solomon DH, Mogun H, Avorn J. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA* 2000; 283: 3211-3216.
11. LIPID Study Group. 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 ischemic disease LIPID study group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
12. Mundy G, Carett R, Harris S, Chan J et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999; 286( 3 ): 1946 – 1949.
13. Fisher JE, Rogers MJ, Halasy JM, et al. Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption and kinase activation in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 133-138.
14. Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, Russell RG, et al. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent posttranslational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 581-589.
15. Luckman SP, Coxon FP, Ebertino FH, Russell RG, et al. Heterocycle-containing bisphosphonates cause apoptosis and inhibit bone resorption by preventing protein prenylation: evidence from structure-activity relationships in J774 macrophages. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1668-1678.
16. Russell RG, Rogers MJ, Frith JC, Luckman SP, et al. The pharmacology of bisphosphonates and new insights into their mechanisms of action. *J Bone Miner Res* 1999; 14(2): 53-65.
17. Zhang FL, Casey PJ. Protein prenylation: molecular mechanisms and functional consequences. *Annu Rev Biochem* 1996; 65: 241-269.
18. Van Beek E, Pieterman E, Cohen L, Lowik C, et al. Farnesyl pyrophosphate synthase is the molecular target of nitrogen-containing bisphosphonates. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 264: 108-211.
19. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 333-340.
20. Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, et al. Prevention of nonvertebral fractures by alendronate: a meta-analysis. Alendronate Osteoporosis Treatment Study Group. *JAMA* 1997; 277: 1159-1164.
21. Alberts AW, Chen J, Kuron G, et al. Mevinolin: a highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 3957-3961.
22. Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME, et al. HMG-CoA reductase inhibitors and risk of fractures. *JAMA* 2000; 283: 3205-3210.
23. Chan KA, Andrade SE, Boles M, et al. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women. *The Lancet* 2000; 355: 2185-2188.
24. Bauer DC, Mundy GR, Jamal SA, et al. Statin use, bone mass and fracture: An analysis of two prospective studies. *J Bone Miner Res* 1999; 14: S 179 (abstract).
25. LaCroix AZ, Cauley JA, Jackson R, et al. Does statin use reduce risk of fracture in postmenopausal women? Results from the Women's Health Initiative Observational Study ( WHI-OS). *J Bone Miner Res* 2000; 15(1): 1066 (abstract).
26. Van Staa TP, Wegman S, Vries D, et al. Use of statins and risk of fractures. *JAMA* 2001; 285: 1850 – 1855.
27. Reid IR, Hauge W, Emberson J, et al. Effect of pravastatin on frequency of fracture in the LIPID study: Secondary analysis of a randomised controlled trial. *The Lancet*, 2001; 357 ( 17 ): 509 – 512.
28. Pederson TR, Kjekshus J. Statin drugs and the risk of fracture (letter). *JAMA* 284: 1921-1922.
29. Chung YS, Lee MD, Lee SK, Kim HM, et al. HMG-CoA reductase inhibitors increase BMD in type 2 diabetes mellitus patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1137-1142.
30. Edwards CJ, Hart DJ, Spector TD. Oral statins and increased bone-mineral density in postmenopausal women. *Lancet* 2000; 355: 2218-2219.
31. Watanabe S, Fukumoto S, Takeuchi Y, et al. Effects of 1-year treatment with fluvastatin or pravastatin on bone. *Am J Med* 2001; 110: 584-587.
32. Bjarnason NH, Riis BJ, Christiansen C. The effect of fluvastatin on parameters of bone remodelling. *Osteoporos Int* 2001; 12( 5 ): 380- 384.
33. Sirola J, Honkanen R, Kröger H, Jurvelin JS, et al. Relation of statin use and bone loss: A prospective population-based cohort study in early postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2002; 13 ( 7 ): 537 – 541.