

# Czy leki obniżające stężenie cholesterolu wpływają na metabolizm kostny?

## *Do cholesterol-lowering drugs influence on bone metabolism?*

Ewa Sewerynek, Michał Stuss

Zakład Metabolizmu Kostnego, Katedra Endokrynologii Ogólnej, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;

Poradnia Leczenia Osteoporozy Szpitala Klinicznego nr 2 im. WAM Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

kierownik Zakładu i Poradni: prof. dr hab. med. Ewa Sewerynek, kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Andrzej Lewiński

Przeгляд Menopauzalny 2006; 5: 298–305

### Streszczenie

Statyny bez wątpienia należą do najefektywniejszych leków hipolipemizujących. Od prawie 30 lat są z powodzeniem stosowane u pacjentów z rozpoznaną hipercholesterolemią. Liczne próby kliniczne potwierdzają, że przyjmowanie statyn znacznie poprawia rokowanie pacjentów po przeżytym zawale serca. Jak wynika z badań ostatniej dekady, stosowanie leków z tej grupy przynosi bardzo korzystne efekty, a wpływ statyn wydaje się wszechstronny. Działają one anytyagregacyjnie, fibrynolitycznie oraz przeciwzapalnie. Rozszerzają naczynia krwionośne i blokują ich skurcz. Modulują proces angiogenezy i przeciwdziałają nowotworzeniu. Nasilając synaptogenezę i neurogenezę, hamują procesy neurodegeneracyjne i powstawanie demencji. Czy inhibitory HMG-CoA mają wpływ na metabolizm kostny i czy jest to działanie korzystne? Wyniki badań doświadczalnych sugerują, że poprzez nasilenie procesu kościotworzenia inhibitory HMG-CoA mogą zapobiegać chorobom wynikającym z utraty masy kostnej. Potwierdza to duża liczba badań klinicznych. W badaniach obserwacyjnych ich stosowanie obniża ryzyko złamania i podwyższa gęstość mineralną szyjki kości udowej. W świetle aktualnych dowodów statyny nie wpływają na gęstość mineralną i ryzyko złamań kręgosłupa. Może to mieć dodatkowe implikacje kliniczne u pacjentów z hiperlipidemią, jeśli potwierdzą to badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone na dużych grupach.

**Słowa kluczowe:** statyny, gęstość mineralna kości, ryzyko złamań, osteoporoza

### Summary

Statins, without any doubt, belong to the most effective lipid-lowering drugs. For almost 30 years they have been successfully administered to hypercholesterolemic patients. A large number of clinical trials confirm that statin treatment significantly improves the prognosis for patients after myocardial infarction. The results of research from the last decade show that administration of this class of drugs is highly beneficial, causing versatile effects. They have antiaggregational, fibrinolytic and anti-inflammatory effects. Due to the inhibition of blood-vessel constriction, they cause vasodilatation. Statins influence angiogenesis and work as antineoplastic agents. By synapto- and neurogenesis stimulation, they inhibit neurodegeneration and development of dementia. Do HMG-CoA inhibitors influence bone metabolism? Is it a beneficial effect? Results of experimental research suggest that, due to inducing higher bone formation, statins prevent diseases caused by bone mass losing. A large number of clinical trials confirm this information. In observational studies, the usage of statins diminishes the risk of hip fracture, providing bone mass increase in the hip. According to the present data, this class of drugs has no effect on either spine mineral density or on the risk of its fracture. These could be regarded as additional clinical implications for hypercholesterolemic patients but further, large population-based, randomized, controlled trials are needed to confirm the presented results.

**Key words:** statins, bone mineral density, risk of fracture, osteoporosis

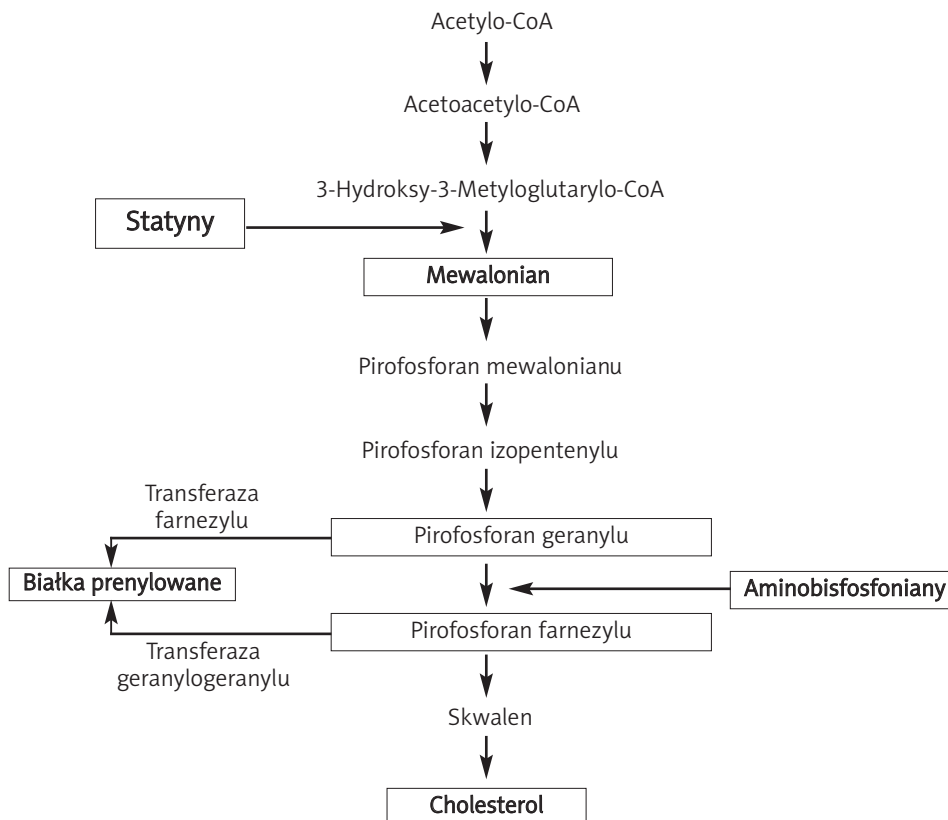
Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. **Ewa Sewerynek**, Zakład Metabolizmu Kostnego, Katedra Endokrynologii Ogólnej, Uniwersytet Medyczny, ul. Sterlinga 5, 91-425 Łódź, tel./faks +48 42 632 25 94, e-mail: ewa.sewerynek@wp.pl

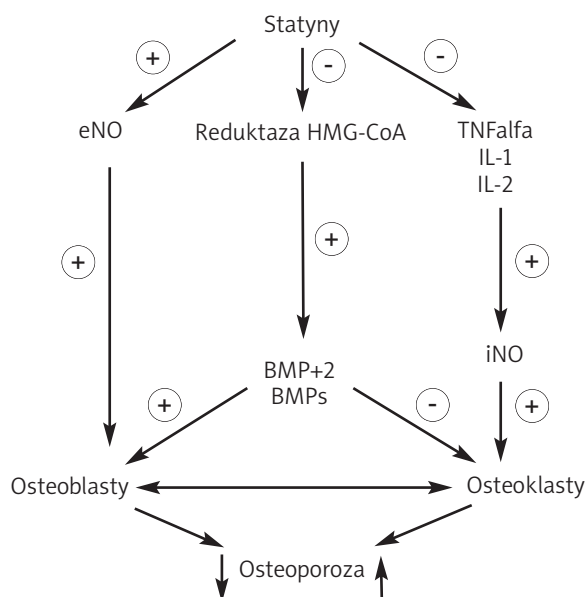
### Krótką historia i charakterystyka statyn

Statyny należą do najefektywniejszych leków hipolipemizujących. Są inhibitorami reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-koenzymu A (HMG-CoA), enzymu odpowiadającemu za syntezę mewalonianu. W wyniku ich działania zostaje zahamowana wewnątrzkomórkowa synteza cholesterolu. Obniżenie stężenia cholesterolu w komórce stymuluje syntezę receptora dla LDL i powoduje wzrost wychwytu LDL, co doprowadza do zmniejszenia jego stężenia we krwi [1]. Historia odkrycia statyn i zastosowania ich w leczeniu sięga lat 70. ubiegłego wieku. Badania nad inhibitorami HMG-CoA zapoczątkowali w 1971 r. dr Akira Endo i dr Masudo Kuroda. Japońscy badacze za cel obrali znalezienie związków, które skutecznie hamowałyby syntezę cholesterolu. Owocem ich 2-letniej pracy była substancja wyizolowana z grzyba *Penicillium citrinum*, którą nazwali mewastatyną [1]. Trzy lata później zespół Browna uzyskał identyczną chemicznie kompaktynę. Kolejnym skutecznym inhibitorem syntezy cholesterolu okazała się produkowana przez grzyba *Aspergillus terreus* lowastatyna (6 $\alpha$ -metylokompaktyna) [2]. W 1987 r., po trwających 6 lat próbach klinicznych, FDA zarejestrowała ją jako pierwszy bezpieczny lek hipolipemizujący z grupy statyn. W latach 90. rozpoczęto badania

kliniczne z simwastatyną i prawastatyną oraz opracowano metodę wytwarzania fluwastatyny, atorwastatyny oraz cerywastatyny. Obecnie dostępne na rynku statyny to: lowastatyna, fluwastatyna, simwastatyna, prawastatyna, atorwastatyna i rosuwastatyna (jeszcze nie zarejestrowana w Polsce) [3]. Statyny są dość różnorodną grupą leków zarówno pod względem biochemicznym, jak i farmakologicznym. Istotną cechą różniącą poszczególne inhibitory jest ich lipo- bądź hydrofilność. Warunkuje to ich powinowactwo do poszczególnych tkanek i odmienną penetrację. Prawastatynę i fluwastatynę zaliczamy do statyn hydrofilnych, podczas gdy lowastatynę, simwastatynę i atorwastatynę do lipofilnych. Kolejna klasyfikacja, uwzględniająca różnice farmakokinetyczne oraz dynamiczne, dzieli statyny na 4 generacje. Pierwsza obejmuje mewastatynę, lowastatynę i prawastatynę, druga natomiast simwastatynę. Do trzeciej należy fluwastatyna, a czwartą tworzą atorwastatyna i niestosowana już w leczeniu cerywastatyna. Stosuje się również podział wg kryterium pochodzenia statyn: na naturalne i syntetyczne. Przedstawicielami pierwszej grupy są: lowastatyna, mewastatyna, prawastatyna oraz simwastatyna. Do statyn syntetycznych zaliczamy: fluwastatynę, atorwastatynę, cerywastynę, rosuwastatynę i pitawastatynę. Żadna z przedstawionych powyżej klasyfikacji nie jest



Ryc. 1. Schemat przemian mewalonianu, punkty uchwytu leków



Ryc. 2. Wpływ statyn na metabolizm kostny-rola NO

uniwersalna i powszechnie stosowana. Przyczyną tego zjawiska jest prawdopodobnie zbyt duża różnorodność statyn, które wykazują znaczne różnice nawet w obrębie grup poszczególnych podziałów.

### Czy statyny są lekiem na wszystko?

Wyniki badań ostatnich lat sugerują, że stosowanie statyn przynosi wiele korzyści, które nie mają bezpośredniego związku z redukcją syntezy cholesterolu. Wpływ statyn wydaje się wszechstronny [4-6]. Działają antyagregacyjnie, fibrynolitycznie oraz przeciwzapalnie. Rozszerzają naczynia krwionośne i blokują ich skurcz. Poprzez nasilone kościotworzenie zapobiegają chorobom wynikającym z utraty masy kostnej. Modulują proces angiogenezy i przeciwdziałają nowotworzeniu. Nasilając synaptogenezę i neurogenezę, hamują procesy neurodegeneracyjne i powstawanie demencji [4-10]. Jaki zatem mechanizm pozwala statynom osiągnąć tak liczne i różnorodne efekty? Odpowiedzią na to pytanie są niesteroidowe izoprenoidy, powstające w następstwie przemian mewalonianu (ryc. 1). Związki te, takie jak pirofosforan farnezyli i pirofosforan geranylogeranylu, odgrywają ważną rolę w procesach potranslacyjnych (prenylacji) wielu białek komórkowych. Liczne odpowiedzialne za homeostazę organizmu białka zawierają w swojej strukturze grupę prenylową: 15-węglową grupę farnezylową lub 20-węglową grupę geranylogeranylową, połączone z resztą cząsteczki wiązaniem tioeterowym [11]. W wyniku procesu prenylacji dochodzi do aktywacji i przemieszczenia ww. białek z cytoplazmy na powierzchnię błony komórkowej. Najważniejszym substratem prenylacji są białka nadrodziny Ras, wśród

której najistotniejsze to rodziny Ras i Rho. Należą one do małych białek GTP-azowych. Nieprawidłowa aktywność białek rodziny Rho odgrywa dość istotną rolę w chorobach układu sercowo-naczyniowego, z kolei zaburzenia funkcjonowania białek Ras występują w wielu nowotworach [11, 12, 14]. Statyny, hamując szlak przemian mewalonianu, a zarazem prenylację białek komórkowych, regulują procesy wzrostu, proliferacji, dojrzewania, endocytozy oraz apoptozy komórek. Ich wpływowi podlegają również: sygnalizacja komórkowa, transport błonowy, kształty komórek, a także ich wydzielanie oraz ruchomość [5, 13]. Równie liczne są komórki, których aktywność zależy od modulowanej przez statyny prenylacji. Leki te wpływają między innymi na funkcje śródbłonna naczyń, miocytów, leukocytów, osteoblastów i osteoklastów, neuronów, komórek nowotworowych oraz płytek krwi [6, 7, 11, 14]. Niestety, posiadamy bardzo mało informacji o receptorach i przekaźnikach, poprzez które działają inhibitory HMG-CoA. Jak dotąd udowodniono, że statyny osiągają swój efekt przeciwzapalny poprzez stymulację receptora PPAR $\alpha$  (*peroxisome proliferator-activated receptor*) i pośrednio w wyniku hamowania aktywności kinazy białkowej C [15, 17]. Ponadto, wpływając na liczne procesy, regulują aktywność białka p27<sup>kip1</sup>, MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) i czynnik jądrowy NFK(B (*nuclear factor-k B*) oraz AP-1 (*activator protein-1*) [18-20]. Dowiedziono również, że regulowana przez statyny aktywność śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (*endothelial NO synthase* – eNOs) i ekspresja trombomoduliny wymaga udziału KLF-2 (*Kruppel-like factor-2*) [20].

## Statyny a osteoporoza – badania *in vivo* oraz *in vitro*

Pierwsze doniesienia o korzystnym wpływie statyn na metabolizm kostny pochodzą z lat 90. ubiegłego stulecia. Zespół Wanga wykazał, że podawanie lowastatyny królikom z wyindukowaną steroidami osteoporozą zapobiega utracie masy kostnej [21]. Mundy i wsp. [22] zaobserwowali nasilony proces kościotworzenia po podskórnym podaniu simwa- i lowastatyny w sklepienie czaszki myszy. Ponadto, po doustnym podaniu tych leków udało się zahamować resorpcję kostną u szczurów poddanych wcześniej ovariektomii. Zmianom tym towarzyszyła wzmożona ekspresja genu dla BMP-2 (*bone morphogenic protein*) w kościach. Białka z grupy BMP należą do nadrodziny TGF- $\beta$  (*transforming growth factor- $\beta$* ). BMP-2 odgrywa dużą rolę w różnicowaniu osteoblastów i syntezie tkanki kostnej. Potwierdzają to zarówno badania *in vivo*, jak i *in vitro*. Białka z grupy BMP mogą mieć również potencjalny wpływ na nowotworzenie kości [23, 24]. Udowodniono również, że simwastatyna i mewa-statyna aktywują region promotorowy genu dla BMP-2. Dochodzi wówczas do zwiększonej ekspresji BMP-2 mRNA [23]. Zespół Ohnaki wykazał, że statyny blokują powstawanie geranylogeranylu, przyczyniając się do zmniejszenia prenylacji białka Rho p21, które odpowiada za wiązanie GTP, w wyniku czego dochodzi do odblokowania produkcji BMP-2, co w konsekwencji nasila osteogenezę [25]. Prenylacja białek w komórkach osteoklastów wiąże się z procesami reorganizacji ich cytoszkieletu, fuzji pęcherzykowej i apoptozy, które warunkują ich aktywność i regulują czas przeżycia. Simwastatyna powoduje istotną statystycznie redukcję liczby tych komórek [22, 26]. Powyższe dane potwierdzają istotny wpływ procesu prenylacji i białka BMP-2 na modulację resorpcji i tworzenia kości. Czy istnieją inne elementy mechanizmu, poprzez który statyny nasilają kościotworzenie? Korzystną rolę w tym procesie wydaje się również pełnić tlenek azotu (*nitric oxide* – NO). Statyny aktywują kinazę białkową Akt, co prowadzi do nasilonej produkcji NO przez śródbłonkową syntazę tlenu azotu eNOs (*endothelial-type NO synthase*) [27]. Po zastosowaniu nitratów (donorów NO) wykazywano przyrost masy kostnej i to zarówno w pracach doświadczalnych *in vivo* oraz *in vitro*, jak i w badaniach klinicznych [28, 29]. Z drugiej strony, wielu chorobom zapalnym towarzyszy nasilona osteoporoza i wzmożona produkcja NO poprzez stymulację indukowanej syntazy tlenu azotu (iNOs). Badając ten typ osteoporozy, Armour i wsp. [30] wykazali zwiększone stężenie NO w szpiku kostnym oraz znaczny wzrost liczby osteoklastów w stosunku do osteoblastów. Badania zespołu Evansa potwierdziły znaczny wzrost stężeń IL-1, TNF- $\alpha$  oraz IFN- $\gamma$ . Wymienione powyżej cytokiny są znanymi stymulatorami iNOs. Rezultaty te sugerują, że niskie stężenia NO i jego lokalny przyrost mają anaboliczny wpływ na kości, podczas

gdy duży i uogólniony przyrost działa katabolicznie na kości [31] (ryc. 2.). Nie wszystkie statyny z jednakową siłą oddziałują na procesy tworzenia i resorpcji kostnej. Wykazano, że wpływ na metabolizm kostny mają głównie statyny lipofilne (simwastatyna, atorwastatyna) oraz nowsze preparaty syntetyczne (ceriwastatyna i atorwastatyna). Te ostatnie charakteryzują się lepszą biodostępnością niż starsze, w większości naturalne związki. Lowastatyna ma ograniczoną biodostępność ze względu na silny efekt 1. przejścia [24, 32, 33].

## Statyny a osteoporoza – badania kliniczne

Opinie na temat korzystnego wpływu statyn na metabolizm kostny w praktyce klinicznej są podzielone (tab. I i II). Aby obiektywnie ocenić to zjawisko i wyciągnąć jednoznaczne wnioski, korzystaliśmy z danych zawartych w dwóch metaanalizach [67, 68]. Zespół Bauera [67] oceniał wyniki 8 prospektywnych badań obserwacyjnych oraz 2 dużych badań klinicznych z randomizacją (ryc. 5.). Analiza badań obserwacyjnych wykazała kolejno 57% oraz 31% spadek ryzyka złamań szyjki kości udowej oraz złamań ogółem z wykluczeniem złamań kręgow. Wyniki metaanalizy badań klinicznych w przeciwieństwie do obserwacyjnych nie potwierdziły korzystnego wpływu statyn na złamania szyjki kości udowej (OR 0,87) oraz wszystkie złamania razem z wyłączeniem kręgow (OR 1,02) [67]. Hatzigeorgiou i wsp. [68] swoją metaanalizą objęli 31 badań, w tym 24 obserwacyjne i 7 kontrolnych badań klinicznych z randomizacją [34-62], łącznie 510 646 pacjentów z 11 krajów, w wieku 53-77 lat. W 30 badaniach uczestniczyły kobiety, a w 19 stanowiły 100% populacji badanej [68].

Analiza danych z uwzględnieniem obu płci wykazała, że przyjmowanie preparatów statyn wiązało się z 40% (OR 0,60), istotnym statystycznie spadkiem ryzyka złamania oraz ze wzrostem BMD biodra (*Z-score* 0,12). W badaniach dotyczących ryzyka złamania oraz BMD kręgosłupa nie wykazano istotnych statystycznie różnic. Badania określające zmiany stężeń b-ALP (frakcja kostna fosfatazy zasadowej) wykazało niewielki, istotny statystycznie spadek (SMD – 0,18) i brak zmian w stężeniu S-CTX (C – końcowy telopeptyd kolagenu typu I). W żadnym badaniu nie oceniano stężeń OC (osteokalcyne) i N-CTX (N-końcowy telopeptyd kolagenu typu I) u mężczyzn.

Analiza badań dotyczących tylko żeńskiej części populacji wykazała przyrost BMD (*Z-score* 0,11) oraz 25% spadek ryzyka złamania biodra (OR 0,75). BMD kręgosłupa pozostało bez zmian. Tylko jedno badanie oceniało ryzyko złamania kręgosłupa – uzyskano jego 58% spadek (OR 0,42). Stężenie OC nie zmieniło się, wykazano natomiast spadek stężenia b-ALP (SMD – 0,19). Badając markery resorpcji, uzyskano wzrost stężenia N-CTX (SMD 0,39), podczas gdy stężenie S-CTX pozostało bez zmian.

Tab. I. Badania potwierdzające korzystny wpływ statyn na metabolizm kostny i/lub ryzyko złamań

Autor, kraj (rok)	Typ badania	Liczba uczestników	Oceniane parametry	Zastosowane statyny
Scranton, USA (2005) [63]	retrospektywne	91052	r. złamania	kilka preparatów
Rejnmark, Dania (2004) [34]	retrospektywne	39934	r. złamania	kilka preparatów
Meier, UK (2000) [35]	retrospektywne	27319	r. złamania	kilka preparatów
Wang, USA (2000) [36]	retrospektywne	6110	r. złamania	fluwastatyna
Chan, USA (2000) [37]	retrospektywne	3675	r. złamania	kilka preparatów
Barengolts, USA (2001) [38]	retrospektywne	436	r. złamania	kilka preparatów
Edwards, UK (2000) [39]	retrospektywne	141	BMD	kilka preparatów
Chung, Korea (2000) [40]	retrospektywne	69	BMD	kilka preparatów
Bauer, USA (1999) [41]	prospektywne (SOF)	8412	BMD/r. złamania	kilka preparatów
Bauer, USA (1999) [41]	prospektywne (FIT)	6459	BMD/r. złamania	kilka preparatów
Cauley, USA (2000) [42]	prospektywne	6442	BMD	kilka preparatów
Bauer, USA (2003) [43]	prospektywne (Rotterdam St.)	4878	r. złamania	kilka preparatów
Bauer, USA (2003) [43]	prospektywne (HERS)	2763	BMD/r. złamania	kilka preparatów
Lupatelli, Austria (2004) [44]	prospektywne	40	BMD	simwastatyna
Tikiz, Turcja (2004) [64]	prospektywne	38	markery met. kostnego	simwastatyna
Mostaza, Hiszpania (2001) [45]	prospektywne	36	markery met. kostnego	prawastatyna
Montagnani, Włochy (2003) [46]	prospektywne	30	BMD/markery met. kostnego	simwastatyna
Pasco, Australia (2002) [47]	przekrojowe	1375	BMD	kilka preparatów
Funkhouser, USA (2002) [48]	przekrojowe	983	BMD	kilka preparatów
Solomon, USA (2005) [65]	przekrojowe	339	BMD	kilka preparatów
Rejnmark, Dania (2002) [49]	przekrojowe	280	markery met. kostnego	simwastatyna
Stein, USA (2001) [50]	randomizowane badanie kliniczne	846	markery met. kostnego	simwa-, atorwastatyna
Watabane, Japonia (2001) [51]	randomizowane badanie kliniczne	25	BMD/markery met. kostnego	fluwa-, prawastatyna

Autorzy wykonali również oddzielne analizy badań z podziałem na: badania kontrolne z randomizacją (*randomized controlled trial* – RCT), badania kliniczno-kontrolne; retrospektywne (*case control study* – CCS) oraz

prospektywne, kohortowe (*cohort study* – CS). Analiza badań RCT wykazała brak istotnego wpływu leczenia statynami na ryzyko złamania zarówno biodra (OR 0,87), jak i kręgosłupa (OR 0,75). Gęstość mineralna kręgosłupa

Tab. II. Badania negujące korzystny wpływ statyn na metabolizm kostny i/lub ryzyko złamań

Autor, kraj (rok)	Typ badania	Liczba uczestników	Oceniane parametry	Zastosowane statyny
Van Staa, UK (2001) [52]	retrospektywne	163760	r. złamania	kilka preparatów
Ray, USA (2002) [53]	retrospektywne	34584	r. złamania	kilka preparatów
LaCroix, USA (2000) [54]	prospektywne	93723	r. złamania	kilka preparatów
LaCroix, USA (2003) [55]	prospektywne	93716	BMD/r. złamania	kilka preparatów
Sirola, Finlandia (2002) [56]	prospektywne	620	BMD	kilka preparatów
Tikiz, Turcja (2005) [66]	prospektywne	32	BMD/markery met. kostnego	simwastatyna
Wada, Japonia (2000) [57]	przekrojowe	440	BMD	kilka preparatów
Reid, Australia (2001) [58]	randomizowane bad. kliniczne	9014	r. złamania	prawastatyna
Pederson, Norwegia (2000) [59]	randomizowane bad. kliniczne	4444	r. złamania	simwastatyna
Rejnmark, Dania (2004) [60]	randomizowane bad. kliniczne	82	BMD/markery met. kostnego	simwastatyna
Bjarnason, Dania (2001) [61]	randomizowane bad. kliniczne	68	markery met. kostnego	fluwastatyna
Hsia, USA (2002) [62]	randomizowane bad. kliniczne	24	markery met. kostnego	simwastatyna



**Tab. III.** Lista uwzględnionych badań: Bauer [67]

1. The Study of Osteoporotic Fractures (SOF)
2. The Fracture Intervention Trial (FIT)
3. The Heart and Estrogen/ Progestin Study (HERS)
4. The Rotterdam Study
5. New Jersey Medicaid (NJ)
6. Health Maintenance Organisation (HMO)
7. Womens Health Initiative (WHI)
8. General Practice Research Database (GPRD)
9. Longterm Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID)
10. Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)

pa (*Z-score* 0,03) oraz biodra (*Z-score* 0,46) również nie wzrosły w sposób znaczący statystycznie. Oceniając markery obrotu kostnego, uzyskano korzystny wzrost wartości jedynie dla N-CTX (SMD 0,51). Wyniki badań CCS – w przeciwieństwie do CS – pokazały, że stosowanie statyn obniża ryzyko złamań biodra (OR 0,45). BMD biodra istotnie wzrosło w obu ww. typach badań, przy czym przyrost był większy w badaniach CCS (*Z-score* 0,35) niż w CS (*Z-score* 0,11). Ani badania CCS, ani CS nie potwierdziły wpływu statyn na obniżenie ryzyka złamań kręgosłupa. Analizując zmiany stężeń markerów, w badaniach CCS stwierdzono istotny statystycznie wzrost stężeń b-ALP, OC oraz S-CTX. Badania CS nie potwierdziły tych rezultatów.

#### Reasumując:

1. Przyjmowanie preparatów statyn wiązało się z istotnym statystycznie spadkiem ryzyka złamania oraz wzrostem BMD biodra.
2. Ryzyko złamania i BMD kręgosłupa lędźwiowego pozostały bez zmian.
3. Oceniając markery metabolizmu kostnego, wykazano spadek stężenia b-ALP oraz przyrost N-CTX. Stężenia OC i S-CTX pozostały bez zmian.
4. Spadek ryzyka złamania biodra wykazano tylko w badaniach retrospektywnych.

Czy inne leki hipolipemizujące również wpływają na metabolizm kostny? Czy siła ich działania jest porównywalna ze statynami? Odpowiedź na te pytania nie może być jednoznaczna. Wyniki części badań obserwacyjnych sugerują, że inne leki hipolipemizujące obniżają ryzyko złamań [53, 55], podczas gdy niektóre negują ten wpływ [35-37, 41, 43].

Istnieją również nieliczne prace porównujące skuteczność bisfosfonianów i statyn w leczeniu osteoporo-

zy oraz oceniające ich działanie synergistyczne. Wyniki obu prób są obiecujące. Von Knoch i wsp. [69], porównując działanie antyresorpcyjne simwastatyny i zolendronianu w warunkach doświadczalnych, uzyskali również korzystny efekt dla obu preparatów. Zespół Tanriverdi i wsp. [70] wykazał korzystniejszy efekt terapii skojarzonej z zastosowaniem rizendronianu i atorwastatyny na wzrost BMD kręgosłupa lędźwiowego w porównaniu z samym rizendronianem.

## Dyskusja i wnioski

Skuteczność statyn w leczeniu osteoporozy potwierdzają jedynie próby doświadczalne i obserwacyjne badania kliniczne, a wśród tych ostatnich głównie retrospektywne. Brak analogicznego efektu w RCT budzi wątpliwości, co do ich przydatności klinicznej. Wyniki części badań obserwacyjnych również negują korzystne działanie statyn na metabolizm kostny. Jakże mogą być przyczyny tak dużej rozbieżności? Powodem może być niewłaściwy dobór preparatu lub jego błędne dawkowanie. Dawki statyn stosowane w próbach doświadczalnych wielokrotnie przekraczały te, których używano w badaniach klinicznych [22]. W dużych badaniach prospektywnych (SOF, FIT, HERS, *Rotterdam Study*, WHI) jednym z najczęściej przyjmowanych preparatów była lowastatyna, natomiast w badaniu LIPID podawano prawastatynę. Działanie obu preparatów na metabolizm kostny jest znikome, o czym wspominaliśmy już wcześniej. Zastrzeżenia może budzić również struktura badanej populacji oraz jej nieprecyzyjna analiza pod kątem czynników predysponujących lub chroniących przed osteoporozą. Populacja w badaniach LIPID i 4S składała się w przeważającej części z mężczyzn, u których osteoporoza pojawia się rzadziej i później oraz wymaga nieco innego leczenia [71]. Głównym wskazaniem do leczenia statynami jest hipercholesterolemia, której często towarzyszy nadwaga, uważana za czynnik chroniący przed osteoporozą [72, 73]. Nie wolno również zapominać o innych lekach zażywanych przez pacjentów, między innymi o nitratach, estrogenach i  $\beta$ -blokerach, których działanie może wpłynąć na ostateczny wynik badania. Podobne działanie do leków mogą wywołać stosowane w nadmiarze używki [74]. W części, zwłaszcza pierwotnie publikowanych doniesień nie uwzględniano masy ciała [37] oraz w dostatecznym stopniu stosowania używek i innych leków [36, 37]. Kolejnym zagadnieniem są różnice w ogólnym stanie zdrowia uczestników badania, który łączy się bezpośrednio z problemem właściwego przyjmowania leków oraz ich tolerancji. Liczna grupa pacjentów, którym zalecono leczenie statynami, nie przestrzega ściśle terapii, źle przyjmuje leki lub nie przyjmuje ich wcale [75]. Powracając do wyników pierwszej metaanalizy, spośród 31 analizowanych badań, aż w 16 oceniano jedynie zmiany wartości BMD oraz/lub stężenia markerów metabolizmu kostnego. Na podstawie zmian tych

parametrów nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków o efektywności leczenia. Wymierną korzyścią skutecznej terapii osteoporozy jest zmniejszenie ryzyka złamań, powikłań, których obawiamy się najbardziej i którym staramy się zapobiegać.

Statyny to leki wykazujące zarówno działanie anaboliczne, jak i antyresorpcyjne w badaniach doświadczalnych. W badaniach obserwacyjnych ich stosowanie zmniejsza ryzyko złamania szyjki kości udowej i podwyższa BMD biodra. W świetle aktualnych dowodów statyny nie wpływają na gęstość mineralną i ryzyko złamań kręgosłupa. Jeśli badania kliniczne z randomizacją na dużych grupach potwierdzą korzystny wpływ statyn na układ kostny, powyższe obserwacje mogą mieć implikacje kliniczne. Ze względu na pleiotropowe działanie, statyny nazywane są aspiryną XXI wieku. Coraz częściej stosowane są nie tylko w leczeniu hipercholesterolemii, ale także w profilaktyce chorób układu krążenia. Skłania to do ich zalecania w aspekcie pleiotropowego działania, w tym także wpływu na metabolizm kostny.

## Piśmiennictwo

- Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res* 1992; 11: 1569-82.
- 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: 3957-61.
- Igel M, Sudhop T, von Bergmann K. Pharmacology of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (statins), including rosuvastatin and pitavastatin. *J Clin Pharmacol* 2002; 8: 835-45.
- Calabro P, Yeh ET. Multitasking of the 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor: beyond cardiovascular diseases. *Curr Atheroscler Rep* 2004; 6: 36-41.
- Bellosta S, Ferri N, Arnaboldi R, et al. Pleiotropic effects of statins in atherosclerosis and diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: B72-B78.
- Bellosta SA, Ferri N, Bernini F et al. Non-lipid-related effects of statins. *Ann Med* 2000; 32: 164-76.
- Elson CE, Peffley DM, Hentosh P et al. Isoprenoid-mediated inhibition of mevalonate synthesis: potential application to cancer. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 221: 294-311.
- Guiarro C, Blanco-Colio LM, Ortego M et al. 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl coenzyme A reductase and isoprenylation inhibitors induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture. *Circ Res* 1998; 83: 490-500.
- Keyomarsi K, Sandoval L, Band V et al. Synchronization of tumor and normal cells from G1 to multiple cell cycles by lovastatin. *Cancer Res* 1991; 51: 3602-9.
- Selkoe DJ. Deciphering the genesis and fate of amyloid beta-protein yields novel therapies for Alzheimer Disease. *Clin Invest* 2002; 110: 1375-81.
- Stickney JT, Buss JE. Murine guanylate-binding protein: incomplete geranylgeranyl isoprenoid modification of an interferon gamma-inducible guanosine triphosphate-binding protein. *Mol Biol Cell* 2000; 11: 2191-200.
- Fritz G. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) as anticancer drugs. *Int J Oncol* 2005; 27: 1401-9.
- Corsini A, Bellosta S, Baetta R, et al. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* 1999; 84: 413-28.
- Laufs U, Liao JK. Targeting Rho in cardiovascular disease. *Circ Res* 2000; 87: 526-8.
- Martin G, Duez H, Blanquart C et al. Statin induced inhibition of the Rho-signaling pathway activates PPARalpha and induces HDL apoA-I. *J Clin Invest* 2002; 107: 1423-32.
- Hernandez-Presa MA, Ortego M, Blanco-Colio LM, et al. Dependent and nondependent cholesterol effects of statins in atherosclerosis. *Cardiovasc Risk Factors* 2000; 9: 195-130.
- Paumelle R, Blanquart C, Briand O, et al. Acute antiinflammatory properties of statins involve peroxisome proliferator-activated receptor-alpha via inhibition of the protein kinase C signaling pathway. *Circ Res* 2006; 98: 303-5.
- Weiss RH, Ramirez A, Joo A. Short-term pravastatin mediates growth inhibition and apoptosis, independently of Ras, via the signaling proteins p27Kip1 and P13 kinase. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1880-90.
- Laufs U, Marra D, Node K, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors attenuate vascular smooth muscle proliferation by preventing Rho GTPase-induced down-regulation of p27 (Kipl1). *J Biol Chem* 1999; 274: 21926-31.
- Sen-Banerjee S, Mir S, Lin Z, et al. Kruppel-Like Factor 2 as a novel mediator of statin effects in endothelial cells. *Circulation* 2005; 112: 720-6.
- Wang GJ, Chung KC, Shen WJ. Lipid clearing agents in steroid-induced osteoporosis. *J Formos Med Assoc* 1995; 94: 589-92.
- Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999; 286: 1946-9.
- Sugiyama M, Kodama T, Konishi K, et al. Compactin and simvastatin, but not pravastatin, induce bone morphogenetic protein-2 in human osteosarcoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 271: 688-92.
- Gutierrez G, Garrett IR, Rossini G, et al. Dermal application of lovastatin to rats causes greater increases in bone formation and plasma concentrations that when administered by oral gavage. *J Bone Miner Res* 2000; 15: S427.
- Ohnaka K, Shimoda S, Nawata H, et al. Pitavastatin enhanced BMP-2 and osteocalcin expression by inhibition of Rho-associated kinase in human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 287: 337-42.
- van Beek E, Pieterman E, Cohen L, et al. Farnesyl pyrophosphate synthase is the molecular target of nitrogen containing bisphosphonates. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 264: 108-11.
- Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med* 2000; 6: 1004-10.
- Wimalawansa SJ. Nitroglycerin therapy is as efficacious as standard estrogen replacement therapy (premarin) in prevention of oophorectomy-induced bone loss: a human pilot clinical study. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2240-4.
- Jamal SA, Browner WS, Bauer DC, et al. *Intermittent use of nitrates increases bone mineral density: the study of osteoporotic fractures*. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1755-9.
- Armour KE, Van'T Hof RJ, Grabowski PS, et al. Evidence for a pathogenic role of nitric oxide in inflammation-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 2137-42.
- Evans DM, Ralston SH. Nitric oxide and bone. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 300-5.
- Garrett IR, Escobedo A, Mundy GR. N2-containing bisphosphonates risedronate and ibandronate stimulate bone formation in organ culture. *J Bone Miner Res* 1999; 14: S525.
- Wilkie D, Bowman B, Lyga A, et al. Cerivastatin increases cortical bone formation in OVX rats. *ASBMR* 2000; 15: S313.
- Rejnmark L, Olson ML, Johnsen SP, et al. Hip fracture risk in statin users: a population based, Danish case-control study. *Osteoporos Int* 2004; 15: 452-458.
- Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME, et al. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA* 2000; 283: 3205-10.
- Wang PS, Solomon DH, Mogun H, et al. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA* 2000; 283: 3211-6.
- Chan KA, Andrade SE, Boles M, et al. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women. *Lancet* 2000; 355: 2185-8.
- Barengolts E, Karanouh D, Kolodny L, et al. Risk factors for hip fractures in predominantly African-American veteran male population. *J Bone Miner Res* 2001; 16: S170.
- Edwards CJ, Hart DJ, Spector TD. Oral statins and increased bone-mineral density in postmenopausal women. *Lancet* 2000; 355: 2218-9.
- Chung YS, Lee MD, Lee SK, et al. HMG-CoA reductase inhibitors increase BMD in type 2 diabetes mellitus patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1137-42.
- 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: S179.
- Caulley JA, Jackson R, Pettinger M, et al. Statin use and bone mineral density in older women: the Women's Health Initiative Observational Study (WHI-OS). *J Bone Miner Res* 2000; 15: S155.

43. Bauer DC. HMG CoA reductase inhibitors and the skeleton: a comprehensive review. *Osteoporos Int* 2003; 14: 273-82.
44. Lupattelli G, Scarpon AM, Donatella GV, et al. *Simvastatin increases bone mineral density in hypercholesterolemic postmenopausal women*. *Metabolism* 2004; 53: 744-8.
45. Mostaza JM, De la Piedra C, Curiel MD, et al. Pravastatin therapy increases procollagen I n-terminal propeptide (PINP), a marker of bone formation in post-menopausal women. *Clin Chim Acta* 2001; 308: 133-7.
46. Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C. Effect of simvastatin treatment on bone mineral density and bone turnover in hypercholesterolemic postmenopausal women: a 1-year longitudinal study. *Bone* 2003; 23: 427-33.
47. Pasco JA, Kotowicz MA, Henry MH, et al. Statin use, bone mineral density, and fracture. *Arch Intern Med* 2002; 162: 537-40.
48. Funkhouser HL, Tilahun A, Adler RA. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) on bone mineral density. *J Clin Densitom* 2002; 5: 152-8.
49. Rejnmark L, Buus NH, Vestergaard P, et al. Statins decrease bone turnover in postmenopausal women: a cross sectional study. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 581-9.
50. Stein EA, Farnier M, Waldstreicher J, et al. Effects of statins on biomarkers of bone metabolism: a randomized trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001; 11: 84-7.
51. Watanabe S, Fukumoto S, Takeuchi Y, et al. Effects of 1-year treatment with fluvastatin or pravastatin on bone. *Am J Med* 2001; 110: 584-7.
52. Van Staa TP, Wegman S, de Vries F, et al. Use of statins and risk of fractures. *JAMA* 2001; 285: 1850-5.
53. Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Lipid-lowering agents and the risk of hip fracture in a Medicaid population. *Inj Prev* 2002; 8: 276-279.
54. 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. *J Bone Miner Res* 2000; 15: S155.
55. LaCroix AZ, Cauley JA, Pettinger M, et al. Statin use, clinical fracture and bone density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Ann Intern Med* 2003; 139: 97-104.
56. Sirola J, Honkanen R, Kroger H, et al. Relation of statin use and bone loss: a prospective population-based cohort study in early postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2002; 13: 537-41.
57. Wada Y, Nakamura Y, Koshiyama H, et al. Lack of positive correlation between statin use and bone mineral density in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2865.
58. Reid IR, Hague W, Emberson J, et al. Effect of pravastatin on frequency of fracture in the LIPID study: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 509-12.
59. Pederson TR, Kjekshus J. Statin drugs and the risk of fracture. *JAMA* 2000; 284: 1921-2.
60. Rejnmark L, Buus NH, Vestergaard P, et al. Effects of simvastatin on bone turnover and BMD: a 1-year randomized controlled trial in postmenopausal osteopenic women. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 737-44.
61. Bjarnason NH, Riis BJ, Christiansen C. The effect of fluvastatin on bone remodeling. *Osteoporos Int* 2001; 12: 380-4.
62. Hsia J, Morse M, Levin V, et al. Effect of simvastatin on bone markers in osteopenic women: a placebo-controlled, dose and aging trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2000; 3: 7-11.
63. Scranton RE, Young M, Lawler E, et al. Statin use and fracture risk: study of a US veterans population. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2007-12.
64. Tikiz C, Unlu Z, Tikiz H, et al. The effect of simvastatin on serum cytokine levels and bone metabolism in postmenopausal subjects: negative correlation between TNF-alpha and anabolic bone parameters. *J Bone Miner Metab* 2004; 22: 365-71.
65. Solomon DH, Avorn J, Canning CF, et al. Lipid levels and bone mineral density. *Am J Med* 2005; 118: 1414.
66. Tikiz C, Tikiz H, Taneli F, et al. Effects of simvastatin on bone mineral density and remodeling parameters in postmenopausal osteopenic subjects: 1-year follow-up study. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 447-52.
67. Bauer DC, Mundy GR, Jamal SA, et al. Use of Statins and Fracture. Results of 4 Prospective Studies and Cumulative Meta-analysis of Observational Studies and Controlled Trials. *Arch Intern Med* 2004; 26: 146-52.
68. Hatzigeorgiou C, Jackson JL. Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors and osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16: 990-8.
69. von Knoch F, Wedemeyer C, Heckelei A, et al. A comparison of the anti-resorptive effects of bisphosphonates and statins on polyethylene particle-induced osteolysis. *Biomed Tech (Berl)*. 2005; 50: 195-200.
70. Tanriverdi HA, Barut A, Sarikaya S. Statins have additive effects to vertebral bone mineral density in combination with risenedronate in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 120: 63-8.
71. Seeman E. Osteoporosis in men. *Osteoporos Int* 1999; 9: S97-S110.
72. Dawson-Hughes B, Shipp C, Sadowski L, et al. Bone density of the radius, spine and hip in relation to percent ideal body weight in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1987; 40: 310-4.
73. Ertungealp E, Seyisoglu H, Erel CT, et al. Changes in bone mineral density with age, menopausal status and body mass index in Turkish women. *Climacteric* 1999; 2: 45-51.
74. Supronik J, Badurski JE. Alkohol, kawa i papierosy jako czynniki ryzyka osteoporozy. *Postępy Osteoartrologii* 1994; 6: 25-31.
75. Schultz JS, O'Donnell JC, McDonough KL. Determinants of compliance with statin therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in a managed care population. *Am J Manag Care* 2005; 11: 306-12.