

# Statiny a osteoporóza

P. Švejda

II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

**Souhrn:** Inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A-reduktázy, tedy statiny, jsou silnými inhibitory biosyntézy cholesterolu. Terapie statiny snižující hladinu cholesterolu signifikantně redukuje riziko ischemické choroby srdeční. Nicméně rozšířené užívání statinů vede ke zjištění jejich mnohých dalších příznivých, tak zvaných pleiotropních účinků. Patří sem snížení cytotoxicity a omezení zánětlivé reakce, onkoprotektivní účinky ve smyslu apoptózy některých typů nádorových buněk, zlepšení funkce endotelu, inhibice tvorby trombů, snížení rizika vzniku demence nezávislé na úpravě lipidového spektra, inhibice proliferace buněk hladké svaloviny či inhibice agregace destiček. Jedním z důležitých účinků je vliv na kostní metabolismus. Statiny zvyšují produkci kostního morfogenetického proteinu 2, silného stimulatoru diferenciaci osteoblastů a jejich aktivity. Zvyšuje se mineralizace kostí osteoblasty, což svědčí o anabolickém účinku statinů na kost. Autor se pokusil shrnout poslední informace o možném mechanismu tohoto působení a podává přehled o provedených studiích, jejichž výsledky zatím nejsou jednotné.

**Klíčová slova:** statiny – osteoporóza – kostní denzita – riziko fraktury

## Statins and osteoporosis

**Summary:** 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, statins are potent inhibitors of cholesterol biosynthesis. Cholesterol-lowering therapy using statins significantly reduces the risk of coronary heart disease. Furthermore, wider use of statins leads to increases of other beneficial effects, so-called pleiotropic effects. These include reductions in cytotoxicity and inflammation reaction, oncoprotective effects – apoptosis of some types of cancer cells, improvement of endothel function, inhibition of thromb formation, decrease of the risk of dementia independent of improvement in the lipid spectrum, inhibition of smooth muscle cells proliferation and inhibition of thrombocyte aggregation. One of the important effects is its influence on bone metabolism. Statins augment the expression of bone morphogenetic protein-2, a potent stimulator of osteoblast differentiation and its activity, and promote mineralization by cultured osteoblasts, indicating that statins have an anabolic effect on bone. The author has attempted to summarize the most recent theories on the mechanism of this effect and summarises studies that have been carried out, albeit with inconsistent results.

**Key words:** statins – osteoporosis – bone density – risk of fracture

## Úvod

Statiny (inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A-reduktázy – HMG-CoA) byly zavedeny do terapie teprve počátkem 90. let minulého století. Původně byly určeny pouze ke snižování syntézy cholesterolu v jaterních buňkách. Pokles cholesterolu v játrech vede ke zvýšenému vychytávání LDL a prekurzorů LDL z plazmy. Statiny vedou k inhibici syntézy apolipoproteinu B v játrech a snižují sekreci lipoproteinů s vysokým obsahem triglyceridů. Vedou k výraznému poklesu hladiny celkového cholesterolu a LDL, mírnému

vzestupu HDL a poklesu hladiny triglyceridů.

V posledních letech se dozvídáme o dalších „mimolipidových“ účincích statinů. Patří sem snížení cytotoxicity a omezení zánětlivé reakce, onkoprotektivní účinky ve smyslu apoptózy některých typů nádorových buněk, zlepšení funkce endotelu, inhibice tvorby trombů, snížení rizika vzniku demence až o 70 % nezávislé na úpravě lipidového spektra, inhibice proliferace buněk hladké svaloviny či inhibice agregace destiček.

Statiny ale zřejmě také dávají původně neočekávaný bonus v podobě

stimulování kostní formace, alespoň podle studií provedených na zvířatech [19]. Proti tomu současná terapie osteoporózy pouze zpomaluje kostní úbytek.

Pokusil jsem se shrnout přehled základních dat o efektu inhibitorů hydroxymethylglutaryl koenzymu A reduktázy, tedy statinů, na kost. Je třeba ale ještě počkat na výsledky dalších sledování, než budou statiny indikovány k prevenci či léčbě osteoporózy.

## Pohled na problém

Osteoporóza je nejčastějším kostním onemocněním a dotýká se minimálně

100 miliónů lidí celého světa. Jak narůstá délka lidského života v rozvinutých zemích, a tím zastoupení starší populace, prevalence onemocnění narůstá.

Osteoporóza je charakterizovaná redukcí kostní masy, deteriorací kostní mikroarchitektury a narůstající fragilitou skeletu.

Ačkoliv přesná příčina osteoporózy není známa, je jasné, že dysbalance mezi kostní formací a resorpcí způsobuje úbytek kostní hmoty v dospělosti, a jestliže tento úbytek kostní hmoty způsobený osteoklasty výrazně překročí novotvorbu kostní hmoty osteoblasty, vzniká osteoporóza. Léčba osteoporózy je zaměřena na zvrácení tohoto poměru.

Léky jako bisfosfonáty, estrogen a modulatory selektivních estrogenových receptorů jsou široce užívány ke zpomalení kostní ztráty. Třebaže tyto léky redukuje incidenci fraktur, signifikantně nezvyšují kostní formaci. Požadavkem trhu jsou však léky, které stimulují kostní formaci a pomáhají vrátit kosti její sílu. Sem patří dražší preparáty jako stroncium ranelát nebo syntetický parathormon. Je však třeba vyčkat jejich rozšíření do širšího používání a s tím souvisejícího snížení ceny, nebo zavést jiný – běžně dostupný – preparát [17]. Je jasné, že horkým kandidátem jsou statiny.

### Jakým mechanismem statiny kostní hmotu vytvářejí?

Nedávno byly publikovány 2 možné mechanismy, které to mohou vysvětlit:

#### 1. Inhibice produkce mevalonátu

První objev přišel od vědců z několika na sobě nezávislých laboratoří, kteří zjišťovali, jak bisfosfonáty inhibují osteoklasty. Zjistili, že syntéza cholesterolu a aktivace osteoklastů probíhá ve stejné biochemické kaskádě.

Syntéza cholesterolu probíhá v několika stupních. Nejprve je HMG-CoA konvertován na mevalonát enzymem HMG-CoA-reduktázou (který statiny

inhibují). Dále je mevalonát konvertován na geranyl-pyrofosfát, který se dále mění na farnesyl-pyrofosfát enzymem syntázou farnesyl-pyrofosfátu (který inhibují bisfosfonáty). Dále vzniká skvalen a výsledně cholesterol.

Osteoklasty užívají molekuly farnesyl-pyrofosfátu a geranylgeranyl-pyrofosfátu (tvorba z farnesyl-pyrofosfátu) k aktivaci klíčových intracelulárních proteinů – glutamyl-transpeptidáz a GTP-áz v procesu zvaném prenylace [22]. Bisfosfonáty jako alendronát a risedronát inhibují enzymovou aktivitu farnesyl-pyrofosfát-syntázy [18], aby zabránily tvorbě těchto lipidových produktů [10]. Statiny jako klasické inhibitory HMG-CoA jsou srovnatelně účinné v zabránění aktivace osteoklastů in vitro jako v potlačení produkce mevalonátu.

Pokud jsou osteoklasty vystaveny působení statinů nebo bisfosfonátů, podléhají apoptóze. Kostní remodelace je redukována, kostní resorpce klesá a rovnováha kostní resorpce a formace je obnovena. Důležitější, jak se ukazuje ve studiích s bisfosfonáty, je, že tento proces redukuje incidenci fraktur spojených s fragilitou kosti [4,8,11].

#### 2. Aktivace morfogenetického proteinu 2

Druhý mechanismus, kterým statiny mohou působit na kost, byl odhalen Mundym [14]. Je to morfogenetický protein, růstový faktor, který způsobuje proliferaci osteoblastů, vytváření nové kosti. Tento efekt byl prvně pozorován u lovastatinu, odvozeného od houby *Aspergillus terreus* [1]. Když byl lovastatin podáván nově narozeným experimentálním myším 3krát denně po dobu 5 dní, kostní objem se zvýšil o 50 % ve srovnání s podáváním placeba [14]. Podobný efekt byl zjištěn u fluvastatinu, simvastatinu a mevastatinu, které specificky zvyšovaly expresi kostního morfogenetického proteinu 2 mRNA a více než zdvojnásobily produkci kostního morfogenetického proteinu 2 buňkami podobnými osteoblastům (osteoblast-like cells) in vitro. Další

studie ukázaly, že krysy po ovariektomii (model postmenopauzální osteoporózy), kterým byl podán perorálně simvastatin, měly vyšší objem trabekulární kosti o 39–94 % [14].

### Redukuje užívání statinů četnost fraktur?

Výsledky nejsou jednoznačné:

#### Některé studie zjistily nižší riziko fraktur při užívání statinů

**Meier et al** [12] ve studii sledovali 3 940 pacientů s frakturami a porovnávali je s 23 379 pacienty bez fraktur. Po adjustaci na body mass index, kouření a užívání kortikosteroidů byl poměr šancí pro fraktury mezi pacienty užívajícími statiny 0,55.

**Wang et al** [20] ve studii v New Jersey retrospektivně zhodnotili 1 222 pacientů hospitalizovaných pro frakturu krčku kosti stehenní a porovnávali je s 4 888 pacienty bez fraktury, poměr šancí pro zlomeniny krčku mezi pacienty užívajícími statiny byl 0,55.

**Chan et al** [6] sledovali ženy starší 60 let v 6 zdravotnických zařízeních v USA a identifikovali 928 pacientek s frakturou krčku femoru, humeru, distální tibie, zápěstí a obratle a porovnávali je s 2 747 ženami bez fraktury. Ženy, které užívaly antiporotickou medikaci, byly vyřazeny. V porovnání se ženami, které neužívaly statiny během posledních 2 let, ženy s 13 a více případy užití statinů v tomto období měly poměr šancí být postiženy frakturou 0,48.

**Bauer et al** [2] analyzovali data ze 2 velkých studií starších žen: Studie osteoporotických fraktur (Study of Osteoporotic Fractures – SOF) s 8 412 ženami nad 65 let a Fracture Intervention Trial (FIT) s 6 459 ženami ve věku 55–80 let. Sledování ve studiích probíhalo přibližně 4 roky, poměr šancí pro frakturu krčku femoru pacientů užívajících statiny byl 0,30.

#### Jiné studie nenalezly žádný rozdíl

**La Croix et al** [9] analyzovali data více než 90 000 postmenopauzálních

žen a nenašli žádnou souvislost mezi užíváním statinů a rizikem zlomeniny krčku femoru, třebaže část žen užívala statiny déle než 3 roky. Autoři studie ale nevylučují možný efekt statinů na redukci rizika fraktury při delším užívání.

**Reid et al** [16] analyzovali data ze studie LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease), v níž 9 014 bylo pacientů (17 % žen, průměrný věk 62 let) s ischemickou chorobou srdeční randomizováno k užívání pravastatinu 40 mg denně nebo placebo. Po užívání v průměru 6,1 roku nebyl sledován signifikantní efekt statinu na riziko fraktur.

**Pedersen a Kjekshus** [15] zjišťovali četnost fraktur ve studii 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované, multicentrické studii se simvastatinem v dávce 20 nebo 40 mg denně u pacientů ve věku od 35 do 70 let s ischemickou chorobou srdeční. Fraktury vznikly u 155 pacientů bez rozdílu jak ve skupině aktivně léčené, tak ve skupině placebové.

#### Zjištěná vyšší kostní denzita

**Chung et al** [7] zjistili v retrospektivní studii, že užívání statinu bylo spojeno s vyšší kostní denzitou u mužů trpících diabetem 2. typu. Z 69 pacientů 36 dostávalo simvastatin, pravastatin nebo lovastatin, 33 bylo bez terapie statiny. U pacientů, kteří užívali statin, kostní denzita krčku femuru po 15 měsících signifikantně stoupla. V kontrolní skupině kostní denzita ve srovnatelném období signifikantně poklesla.

Diabetes může sám o sobě ovlivňovat kostní metabolismus. Kostní denzita pacientů s diabetem 1. typu je nižší než u zdravých lidí, naproti tomu hyperinzulinemie a relativně vyšší body mass index pacientů s diabetem 2. typu se zdá být ochranným faktorem proti úbytku kostní hmoty.

**Bauer et al** [2] v analýzách dat ze studií SOF a FIT zjistili, že ženy uží-

vající statiny, ale ne další léky snižující hladinu lipidů, měly vyšší kostní denzitu, třebaže asociace nedosáhla statistické významnosti.

**Edwards et al** [3] sledovali ve Velké Británii kostní denzitu krčku femoru a páteře u 41 postmenopauzálních žen užívajících statiny a u 100 kontrol. Průměrná doba užívání statinu byla 48 měsíců: 51 % léčených užívalo simvastatin, 24 % pravastatin, 15 % atorvastatin a 10 % fluvastatin. Kostní denzita byla statisticky vyšší u pacientů užívajících statiny a byl signifikantní rozdíl po adjustaci na věk, výšku a váhu.

**Watanabe et al** [21] srovnali efekt fluvastatinu a pravastatinu u postmenopauzálních žen. Po 1 roce žádná z těchto látek nezvyšovala kostní denzitu celotělově, ale kostní denzita lumbální páteře vzrostla o 1 % ve fluvastatinové skupině, naproti tomu poklesla o 2 % ve skupině pravastatinové.

#### Proč jsou tato data tak nekonzistentní?

Možná zdůvodnění pro rozdílné výsledky ve studiích rizika zlomenin jsou tato:

**Efekt statinů na kost může být relativně slabý**, proto se v některých studiích objevuje a v jiných ne.

**Statiny mohly být přednostně podávány pacientům, kteří byli méně „křehcí“** nebo měli nižší riziko fraktury.

**Kontrolní skupiny byly malé.** Ve většině prezentovaných studií kontrolní skupiny byly menší než skupiny užívající statiny.

**Příznivý efekt obezity na riziko fraktur.** Nízký body mass index je spojen s vyšším rizikem osteoporotických fraktur. Je to dáno jednak nižší zátěží kosti a rovněž nižším přísunem vápníku ve stravě. Oproti tomu bývá vyšší body mass index často sdružen s dalšími rizikovými kardiovaskulárními faktory – hypertenzí, diabetem, ischemickou chorobou srdeční, vyšší koncentrací cholesterolu, a tedy i s častějším užíváním sta-

tinů. Proto pacienti léčení hypolipidemiky mohou mít nižší skutečné riziko fraktury dané protektivním efektem tukové tkáně. Budoucí studie by měly obsahovat zohlednění body mass indexu, protože obezita může být faktor, od kterého vycházejí komplikace v podobě rizikových faktorů, které vedou k užívání statinů.

**Fyzická aktivita nebyla hodnocena**, třebaže víme, že je spojena s nižším rizikem fraktur.

#### Dávky léků byly příliš malé?

K ovlivnění kostního metabolismu jsou třeba vyšší dávky statinů než ke snížení hladiny cholesterolu. Běžné statiny směřují do jater, v nichž probíhá většina syntézy cholesterolu a méně než 5 % podané dávky dosahuje systémové cirkulace [5]. Samozřejmě dávkování a bezpečnost statinů v léčbě hyperlipidemie se řídí jejich selektivním působením v játrech. Mundy et al [14] v jejich studii na krysách užívali 10krát vyšší dávky než jsou běžně užívané u dyslipidemie.

**Doba podávání byla příliš krátká.** Abychom dosáhli signifikantního ovlivnění osteoklastů, je třeba dlouhodobého podávání statinů.

#### Požadavky na budoucí studie

Jsou třeba další randomizované studie, aby se vyloučila možnost ovlivnění hodnocení dalšími nesledovanými faktory.

Ač se zdá, že existuje konsenzus v tom, že statiny zvyšují kostní denzitu, ne všechny studie tuto shodu demonstrují. Primární výsledek (end point) měřený ve většině těchto studií nezahrnoval měření kostní denzity nebo četnosti fraktur. Retrospektivní analýzy dat mohou být zavádějící, protože ne všechny okolnosti sledování musí přesně zaznamenány [13].

#### Jsou na dohled více efektivní léky zpevňující kost?

Bisfosfonáty redukují kostní resorpci, ale signifikantně nestimulují kostní formaci. Naproti tomu v in-

vivo i v některých klinických studiích se ukazuje, že statiny mají i anabolický efekt na kost.

Statiny zvyšují aktivitu osteoblastů jak zvyšující se expresí kostního morfogenetického proteinu 2, stimulantu diferenciace osteoblastů, tak i zmenšením aktivity osteoklastů preventivní aktivací klíčových intracelulárních proteinů. Mechanismus tohoto efektu je nejasný, protože nejsme schopni oddělit in vitro antiresorptivní a anabolické děje.

V současné době dostupné statiny, které jsou určeny pro snížení hladiny lipidů, nejsou optimální k léčbě osteoporózy, třebaže závěry studií – i zde uvedených – mohou vést k vývoji podobných molekul, které efektivněji podporují kostní formaci a inhibují resorpci.

#### Literatura

1. 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.
2. 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.
3. Edwards CJ, Hart DJ, Spector TD et al. Oral statins and increased bone-mineral density in postmenopausal women. *Lancet* 2000; 355: 2218–2219.
4. Cummings SR, Black DM, Thompson DE et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280: 2077–2082.
5. Hamelin BA, Turgeon J Hydrophilicity/lipophilicity: relevance for the pharmacology and clinical effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Trends Pharmacol Sci* 1998; 19: 26–37.
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: 2185–2188.
7. 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: 1137–1142.
8. 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.
9. 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(Suppl 1): 1066.
10. Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP et al. Nitrogencontaining bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 581–589.
11. 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.
12. Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME et al. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA* 2000; 283: 3205–3210.
13. Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME et al. Statins and the risk of fracture. *JAMA* 2000; 284: 1921–1922.
14. Mundy G, Garrett R, Harris S et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999; 286: 1946–1949.
15. Pedersen TR, Kjekshus J Statin drugs and the risk of fracture. *JAMA* 2001; 284: 1921–1922.
16. Reid IR, Hague W, Emberson J et al. Effect of pravastatin on frequency of fracture in the LIPID study: secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 509–512.
17. Rogers MJ Statins: ower lipids and better bones? *Nat Med* 2000; 6: 21–23.
18. 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: 108–211.
19. Vogel G Cholesterol-lowering drugs may boost bones. *Science* 1999; 286: 1825–1826.
20. Wang PS, Solomon DH, Mogun H et al. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA* 2000; 283: 3211–3216.
21. 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.
22. Zhang FL, Casey PJ. Protein prenylation: molecular mechanisms and functional consequences. *Annu Rev Biochem* 1996; 65: 241–269.

MUDr. Petr Švejda

www.fnusa.cz

e-mail: petr.svejda@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 13. 4. 2006

Přijato po recenzi: 15. 8. 2006

**www.praktickagyneekologie.cz**