

Statíny a kostný metabolizmus

Prehľadný referát

R. IŠTOK, M. STANČÍKOVÁ, K. ŠVÍK, J. ROVENSKÝ

Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

SÚHRN

Ištók R., Stančíková M., Švík K., Rovenský J.: **Statíny a kostný metabolizmus.**

V ostatnom čase sa ukázalo, že statíny, inhibítory 3-hydroxy-3-metylglutaryl CoA reduktázy, používané v liečbe hyperlipidémie majú schopnosť stimulovať osteoformáciu a zároveň inhibovať osteoresorpciu. Mechanizmus ich účinku na osteoblasty aj osteoklasty je pravdepodobne úzko spojený s inhibíciou prenylácie proteínov v dôsledku nedostatku izoprenoidných medziproduktov statínmi inhibovanej mevalonátovej dráhy. Výsledky doterajších klinických štúdií skúmajúcich účinky podávania statínov na kostný metabolizmus sú však značne rozporné. Statíny v súčasnosti používané pri liečbe hyperlipidémie sa pri systémovom podávaní dostávajú do kosti len v malej miere, perspektívou v liečbe osteoporózy sú statíny s lepšou dostupnosťou v kostnom tkanive.

Kľúčové slová: statíny – osteoformácia – osteoresorpcia – osteoporóza

SUMMARY

Ištók R., Stančíková M., Švík K., Rovenský J.: **Statins and bone metabolism.**

Research revealed that statins, inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase, used in the treatment of hyperlipidaemia, can stimulate bone formation as well as inhibit bone resorption. Their mechanism of action on both osteoblasts and osteoclasts is most probably due to the inhibition of protein prenylation due to a lack of isoprenoid intermediate products of the mevalonate pathway inhibited by statins. So far, the results of clinical trials that investigated the effect of statin administration on bone metabolism are highly contradictory. With systemic administration, only a small proportion of the statins now used in the management of hyperlipidaemia reaches the bone. Only statins with better availability in bone tissue have a future in the treatment of osteoporosis.

Keywords: statins – bone formation – bone resorption – osteoporosis

Osteologický bulletin 2003;8(1):4–5

Adresa: Mgr. Richard Ištók, Národný ústav reumatických chorôb, Nábřeží I. Krasku 4, 921 12 Piešťany

Došlo do redakcie: 19. 2. 2003

Za posledných 25 rokov sa vedomosti o osteoporóze významne rozrástli. Pacienti s osteoporózou strácajú až 50 % kostnej hmoty a to na kritických miestach skeletu s výrazným narušením mikroarchitektúry kosti. Súčasná liečba osteoporózy využíva najmä lieky prevažne inhibujúce osteoresorpciu (napríklad bisfosfonáty, SERM, kalcitonín a estrogény). Zo skupiny bisfosfonátov sa najčastejšie používajú alendronát, risedronát a zo skupiny selektívnych modulátorov estrogénových receptorov (SERM) je to raloxifén. Tieto lieky stabilizujú kostnú hmotu inhibíciou funkcie osteoklastov. Nárast kostnej hmoty však obyčajne nepresahuje 2 % za rok. Málo účinná je táto terapia u pacientov s nízkym kostným obrátom ako sú napríklad starí ľudia so senilnou osteoporózou.

Alternatívou antiresorpčnej liečby osteoporózy je podávanie látok s anabolickými účinkami, ktoré špecificky stimulujú osteoformáciu. Z anabolických liekov sa v praxi využívajú fluoridy, anabolické steroidy, v štádiu klinických skúšok sú parathormón a stronciové preparáty.

Statíny, kompetitívne inhibítory 3-hydroxy-3-metylglutaryl-CoA (HMG-CoA) reduktázy, sú lieky často používané v prevencii aterosklerózy a liečbe hyperlipidémie. HMG-CoA reduktáza je kľúčovým rýchlosť určujúcim enzýmom na začiatku metabolickej dráhy cholesterolu a ďalších izoprenoidných látok (mevalonátová dráha). Dôležitými medziproduktami tejto dráhy sú aj farnezyldi-

fosfát a geranylgeranyldifosfát. Tieto látky sú potrebné pri posttranslačnej modifikácii mnohých proteínov (signálne proteíny Ras, Rho, Rac, Rab, jadrové laminíny). Modifikáciu proteínov farnezylovými alebo geranylgeranylovými skupinami katalyzujú špecifické prenyl-proteín transferázy; tento dej sa nazýva prenylácia. Prenylácia niektorých bielkovín je nevyhnutná pre ich správnu biologickú funkciu, ovplyvňuje najmä väzbu molekúl s membránami a interakcie s inými proteínmi.

Nedávno sa ukázalo, že mocný antiresorpčný účinok aminobisfosfonátov je pravdepodobne spôsobený aj inhibíciou prenylácie malých signálnych guanozíntrifosfatáz v osteoklastoch. Defektné proteíny sú nefunkčné, čo vyvoláva apoptózu osteoklastov a spomalenie osteoresorpcie. Aminobisfosfonáty inhibujú enzým farnezyldifosfát syntázu, čím zabraňujú vzniku farnezyldifosfátu aj geranylgeranyldifosfátu. Zdá sa, že najcitlivejším bodom pre osteoklasty je geranylgeranylácia, pretože obnova geranylgeranylácie bez súčasnej obnovy farnezylácie dokáže potlačiť účinok bisfosfonátov na osteoklasty. Navyše, selektívny inhibítor geranylgeranylácie proteínov GGTI-298 účinkuje na osteoklasty podobným spôsobom ako bisfosfonáty [1,2]. Luckman a spol. [3] však zistili, že okrem bisfosfonátov indukuje apoptózu osteoklastov *in vitro* aj mevastatín, prírodný statín fungálneho pôvodu. Vzhľadom na uvedené poznatky o osteoklastoch to vlastne neprekvapuje; inhibíciou

HMG-CoA reductázy je potlačená syntéza všetkých izoprenoidov a následne aj prenylácia proteínov. Autori ale nepredpokladali, že by mevastatín mohol účinne inhibovať osteoresorpciu *in vivo*, nakoľko na rozdiel od bisfosfonátov sa nevychytáva selektívne v kostiach.

Nie sú to však len osteoklasty, na ktoré statíny v kosti pôsobia. Prekvapením, ktoré sa stalo impulzom k ďalšiemu intenzívnemu výskumu vplyvu statínov na kostný metabolizmus, bolo zistenie, že tieto látky výrazne stimulujú osteoblasty. V ostatnom čase sa identifikovalo a charakterizovalo niekoľko významných signálnych molekúl riadiacich vývoj kostných buniek. Jeden z týchto faktorov, ktorý stimuluje diferenciáciu osteoblastov je kostný morfogenetický proteín 2 (BMP-2). Práve BMP-2 vybrali Mundy a spol. [4] pre skrining prírodných nízkomolekulárnych látok. Pomocou metódy identifikujúcej látky aktivujúcej promotor génu pre BMP-2 otestovali Mundy a spol. viac ako 30 000 zlúčenín so zaujímavým výsledkom: jedinou aktívnou látkou z testovaného súboru bol lovastatín. Ďalšie experimenty ukázali, že podobné vlastnosti majú aj ďalšie statíny mevastatín, simvastatín a fluvastatín. Prítomnosť týchto statínov vyvoláva v bunkových kultúrach osteoblastov zvýšenú expresiu mRNA pre BMP-2. Už pri koncentrácii 2,5 μ M simvastatínu v inkubačnom médiu osteoblastov sa zvyšuje produkcia BMP-2 až 2,7 násobne. Zistili tiež, že viaceré statíny zvyšujú dvojnásobne až trojnásobne osteoformáciu *in vitro* v orgánovej kultúre neonatálnej myšej kosti kalvy. Pritom bol zaznamenaný aj výrazný nárast počtu osteoblastov vo všetkých štádiách diferenciácie. Pri lokálnej subkutánnej aplikácii lovastatínu a simvastatínu trikrát denne nad kosť kalvy u myší pozorovali až 50% nárast kostnej novotvorby už po 5 dňoch aplikácie. Ovariectomované potkanie samice, liečené systémovo podávaním statínov per os mali výrazne zvýšenú kostnú densitu v porovnaní s neliečenými potkaniami samicami.

Prekvapivé výsledky Mundyho a spol. vzbudili v odborných kruhoch nečakaný záujem. Účinok statínov na produkciu BMP-2 a diferenciáciu osteoblastov *in vitro* vzápätí potvrdili dva ďalšie výskumné tímy [5,6].

Súčasne boli publikované aj štúdie *in vivo* na potkaních samicach. U ovariectomovaných potkaních samíc liečených cerivastatínom per os v dávke 0,1 mg/kg/deň narástla pevnosť kortikálnej kosti a signifikantne sa zvýšila densita kostného minerálu (BMD) a rezistencia k fraktúram [7]. Simvastatín aplikovaný per os potkaním samicami zvyšoval signifikantne pevnosť v tlaku stavcov [8].

Mechanizmus, akým statíny pôsobia na osteoformáciu sa pokúsili hlbšie preskúmať Garrett a spol. [9]. V sérii experimentov získali dôkazy, že stimulačný účinok statínov na osteoblasty je viazaný na inhibíciu HMG-CoA reductázy a následnú inhibíciu geranylgeranylácie Rho guanozíntrifosfatáz. Blokovanie aktivity Rho má za následok expresiu endotelialnej NO syntázy, ktorá v konečnom dôsledku vedie k zvýšenej transkripcii BMP-2, stimulujúceho diferenciáciu osteoblastov.

Doteraz ale nie je uspokojivo zodpovedaná otázka, či statíny v súčasnosti používané v liečbe hyperlipidémie pozitívne ovplyvňujú kostný metabolizmus pri perorálnom podávaní u ľudí. Zatiaľ čo dve staršie retrospektívne klinické štúdie zistili zvýšenie BMD

po aplikácii statínov u pacientov s diabetes mellitus typu 2 [10] a postmenopauzálnych žien [11], najčerstvejšie publikovaná perspektívna štúdia z tohto roku [12] nepreukázala žiadny signifikantný efekt podávania statínov na BMD u postmenopauzálnych žien. Podobná situácia je aj v prípade sledovania vplyvu statínov na riziko fraktúr. Podávanie statínov zmenšovalo riziko fraktúr u starších žien vo viacerých štúdiách [13,14]. Iné práce tieto výsledky nepotvrdili [15,16].

Pozorované účinky statínov na kostné bunky (aktivácia osteoblastov a zároveň inhibícia osteoklastov) *in vitro* predstavujú na prvý pohľad ideálnu kombináciu pre terapiu osteoporózy. Treba si však uvedomiť, že v súčasnosti používané statíny boli selektované aj podľa farmakokinetických vlastností tak, aby sa kumulovali v mieste biosyntézy cholesterolu, tj. v pečeni. Pri perorálnom podávaní je ich dostupnosť v kostiach pri väčšine z nich minimálna. To je pravdepodobne aj jednou z príčin rozporných výsledkov klinických štúdií. Nádejnou perspektívou v liečbe osteoporózy sú statíny s lepšou dostupnosťou v kostnom tkanive.

Literatúra

1. Rogers MJ, Coxon FP. The mevalonate pathway in osteoclast signalling. *Calcif Tissue Int* 2002;70:242.
2. Van Beek E, Lowik C, Van der Pluijm G et al. The role of geranylgeranylation in bone resorption and its suppression by bisphosphonates in fetal bone explants *in vitro*: A clue to the mechanism of action of nitrogen-containing bisphosphonates. *J Bone Min Res* 1999;14:722–729.
3. Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP et al. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Min Res* 1998;13:581–589.
4. Mundy G, Garrett R, Harris S et al. Stimulation of bone formation *in vitro* and *in rodents* by statins. *Science* 1999;286:1946–1949.
5. Maeda T, Matsunuma A, Kawane T et al. Simvastatin promotes osteoblast differentiation and mineralization in MC3T3-E1 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;280:874–877.
6. 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;271:688–692.
7. Wilkie D, Bowman B, Lyga A et al. Cerivastatin increases cortical bone formation in OVX rats. *J Bone Min Res* 2000;15, Suppl.:549.
8. Oxlund H, Andreassen TT. Simvastatin given orally to adult rats increases the compressive strength of vertebral bodies. *J Bone Min Res* 2000;15, Suppl.:549.
9. Garrett IR, Esparza J, Chen D et al. Statins mediate their effect on osteoblasts by inhibition HMG-CoA reductase and ultimately BMP-2. *J Bone Min Res* 2000;15, Suppl.:225.
10. 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.
11. Edwards CJ, Hart DJ, Spector TD. Oral statins and increased bone-mineral density in postmenopausal women. *Lancet* 2000;355:2218–2219.
12. 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;13:537–541.
13. 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.
14. Wang PS, Solomon DH, Mogun H et al. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA* 2000;283:3205–3210.
15. Lacroix AZ, Cauley JA, Jackson R et al. Does statins use reduce risk of fracture in postmenopausal women? Results from the women's Health Initiative Observational Study. *J Bone Min Res* 2000;15, Suppl.:155.
16. Van Staa TP, Wegman SLJ, de Vries F et al. Use of statins and risk of fractures. *J Bone Min Res* 2000;15, Suppl.:155.