

Στατίνες και διφωσφονικά, αρτηριοσκλήρυνση και οστεοπόρωση

Οι διάφορες στατίνες είναι ευρέως χρησιμοποιούμενα φάρμακα για την ελάττωση της χοληστερόλης. Τα φάρμακα αυτά δρουν ως αναστολείς της αναγωγής του 3-υδροξυ-3-μεθυλγλουταρυλικού συνενζύμου Α [3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase], η οποία μετατρέπει το HMG-CoA σε μεβαλονικό οξύ (mevalonate). Οι στατίνες δρουν σε ένα πρώιμο στάδιο της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης αναστέλλοντας τη σύνθεση του μεβαλονικού, του οποίου η διαθέσιμη ποσότητα παίζει περιοριστικό ρόλο στο ρυθμό βιοσύνθεσης της χοληστερόλης. Το μεβαλονικό υφίσταται μια σειρά βιοχημικών μετατροπών με το σχηματισμό, μεταξύ άλλων, δύο ενδιάμεσων προϊόντων: του πυροφωσφορικού γερανυλίου (geranyl pyrophosphate), το οποίο κατόπιν μετατρέπεται σε πυροφωσφορικό φαρνεσύλιο (farnesyl pyrophosphate). Η βιοσυνθετική οδός συνεχίζεται με αναγωγική συμπύκνωση δύο μορίων πυροφωσφορικού φαρνεσουλίου προς σχηματισμό της ένωσης squalene, η οποία μετατρέπεται μετά από κυκλοποίηση σε λανοστερόλη και τελικώς σε χοληστερόλη. Μέρος του φαρνεσουλίου μετατρέπεται σε πυροφωσφορικό geranylgeranyl. Τα δύο αυτά λιποειδή πρενύλια (δηλαδή το farnesyl και το geranylgeranyl) διατίθενται για ένα είδος χημικής τροποποίησης διαφόρων πρωτεϊνών, η οποία ονομάζε-

ται πρενυλίωση (prenylation). Η πρενυλίωση μιας πρωτεΐνης περιλαμβάνει την προσθήκη ενός μορίου farnesyl ή geranylgeranyl isoprenoid σε ένα μόριο κυστεΐνης που βρίσκεται κοντά ή είναι το C-τελικό άκρο του μορίου της πρωτεΐνης. Η ένωση αυτή καθιστά την πρενυλιωμένη πρωτεΐνη ικανή να ενσωματώνεται στις κυτταρικές μεμβράνες, αφού η άλυσος του ισοπρενοειδούς (isoprenoid) είναι υδρόφοβη. Επίσης, πρενυλίωση των πρωτεϊνών είναι μερικές φορές απαραίτητη για τις μεταξύ τους αντιδράσεις. Οι στατίνες, λοιπόν, αναστέλλοντας την παραγωγή μεβαλονικού και των ισοπρενοειδών, ελαττώνουν αφενός τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης και αφετέρου την πρενυλίωση διαφόρων πρωτεϊνών.

Προσφάτως, οι Mundy et al¹ βρήκαν ότι οι στατίνες *in vitro* διεγείρουν τους οστεοβλάστες και τον οστεοβλαστικό σχηματισμό νέου οστού, προάγοντας την παραγωγή της μορφογενετικής πρωτεΐνης του οστού τύπου 2 (bone morphogenetic protein-2, BMP-2). Χορήγηση στατινών (lovastatin και simvastatin) σε πειραματόζωα προκάλεσε το σχηματισμό νέου οστίτη ιστού στην περιοχή του κρανιακού οστού που γειτνίαζε με το σημείο της υποδόριας ένεσης του φαρμάκου. Συστηματική χορήγηση στατινών σε αρουραίους που είχαν υποστεί ωφορεκτομή, είχε επίσης οστική αναβολική δράση (αύξηση του δοκιδωτού οστού).¹ Οι Luckman et al² απέδειξαν ότι η mevastatin έχει και ισχυρή αντιοστεοκλαστική δράση σε κυτταρικές καλλιέργειες *in vitro* και σε ποντικούς

in vivo, προκαλώντας απόπτωση των οστεοκλαστών και των μακροφάγων. Η δράση αυτή είναι παρόμοια με εκείνη των αμινοδιφωσφονικών και πιθανώς οφείλεται στην αναστολή πρενυλίωσης ορισμένων πρωτεϊνών G των οστεοκλαστών (οι οποίες ενώνονται με το GTP), όπως των πρωτεϊνών Ras και Rho.² Ο ρόλος του πρωτοογκογονιδίου *ras* είναι βασικός για τη φαινοτυπική ωρίμανση του οστεοκλάστη (μορφολογική και λειτουργική). Παρόμοια ήταν τα ευρήματα των van Beek et al,³ οι οποίοι παρατήρησαν σε καλλιέργειες ολόκληρων εμβρυϊκών οστών ποντικών ισχυρή αντιστεοκλαστική δράση της mevastatin, παρόμοια με εκείνη του διφωσφονικού ibandronate. Προηγουμένως, εργασίες σε ζώα έδειξαν ότι οι στατίνες μπορεί να ελαττώσουν το βαθμό της οστεοπόρωσης που προκαλείται από κορτικοειδή.^{4,5}

Οι παραπάνω γνώσεις σχετικά με την *in vitro* και σε πειραματόζωα αναβολική (διέγερση οστεοβλαστικής λειτουργίας) και αντιαπορροφητική (αντιστεοκλαστική) δράση των στατινών στο οστό προκάλεσε το ενδιαφέρον των κλινικών. Σε μια μελέτη βρέθηκε ότι ηλικιωμένες γυναίκες που έπαιρναν υπολιπιδαιμικά φάρμακα (κυρίως lovastatin) είχαν αυξημένη οστική πυκνότητα στον αυχένα του μηριαίου και ελαττωμένο –αν και μη στατιστικώς σημαντικό– κίνδυνο κατάγματος. Σε άλλη πρόσφατη εργασία συμπεραίνεται ότι οι στατίνες αυξάνουν την οστική πυκνότητα στο μηριαίο οστό σε άνδρες με τύπου 2 σακχαρώδη διαβήτη.⁷ Σε δύο πρόσφατες αναδρομικές μελέτες μεγάλου αριθμού ασθενών, που έπαιρναν αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA, παρατηρήθηκαν τα εξής: Άτομα άνω των 50 ετών, τα οποία έπαιρναν στατίνες κατά το χρόνο της μελέτης, παρουσίασαν στατιστικώς σημαντικά ελαττωμένο κίνδυνο κατάγματος οστών (45% μικρότερο κίνδυνο για όλων των τύπων τα κατάγματα και 88% μικρότερο κίνδυνο για κάταγμα του αυχένα του μηριαίου), σε σύγκριση με άτομα που δεν υποβάλλονταν σε υπολιπιδαιμική αγωγή ή έπαιρναν άλλου είδους υπολιπιδαιμικά φάρμακα.⁸ Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα μιας άλλης εργασίας σε ηλικιωμένα άτομα άνω των 65 ετών, όπου η λήψη στατινών κατά τις προηγούμενες 180 ημέρες ή 3 χρόνια είχε ως αποτέλεσμα τον κατά 43–50% ελαττωμένο κίνδυνο κατάγματος του αυχένα του μηριαίου, σε σύγκριση με ασθενείς που δεν έπαιρναν στατίνες.⁹ Από τις παραπάνω βασικές έρευνες και τις αναδρομικές κλινικές εργασίες, που συνηγορούν υπέρ της ικανότητας της θεραπείας με στατίνες να αυξάνει

την οστική πυκνότητα και να ελαττώνει τον κίνδυνο κατάγματος, φαίνεται ότι προκύπτει μια νέα κατηγορία φαρμάκων για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης.^{8–10} Ο μεγάλος αριθμός ατόμων που λαμβάνουν τα φάρμακα αυτά ως υπολιπιδαιμική θεραπεία, προστατεύεται συγχρόνως σε κάποιο βαθμό και από πιθανή οστεοπόρωση. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες των στατινών, που χρησιμοποιούνται επί του παρόντος για τη θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας, ευνοούν το ήπαρ και πιθανώς σε μελλοντικές προοπτικές εργασίες να αποδειχθεί ότι η συγκέντρωση των ουσιών αυτών στα οστά δεν είναι η άριστη δυνατή. Μπορεί στο μέλλον να αναπτυχθούν και άλλα παράγωγα των στατινών με ειδικότερη δράση στα οστά.¹⁰ Η αναστολή της πρενυλίωσης των πρωτεϊνών και ειδικότερα των πρωτεϊνών G, που εμπλέκονται στην ενδοκυττάρια μετάδοση των μηνυμάτων, μπορεί να παίζει ρόλο στη θεραπεία του καρκίνου¹¹ ή μερικών ιογενών λοιμώξεων, όπως της ηπατίτιδας δέλτα, όπου εμποδίζεται η συγκρότηση των πρωτεϊνών του ιού.¹²

Τα διφωσφονικά έχουν καθιερωθεί στη θεραπεία της εγκατεστημένης οστεοπόρωσης, καθώς και στην πρόληψη του συνδρόμου. Η θεραπευτική αποτελεσματικότητα των διφωσφονικών, παραδοσιακά, θεωρείται ότι οφείλεται στην ισχυρή αντιστεοκλαστική ιδιότητά τους. Ειδικότερα, τα φάρμακα αυτά αναστέλλουν την ανάπτυξη των προγονικών κυττάρων των οστεοκλαστών, ελαττώνουν τη στρατολόγηση νέων οστεοκλαστών και προάγουν την απόπτωση των ώριμων οστεοκλαστών, επιβραδύνοντας έτσι το ρυθμό του οστικού μεταβολισμού.^{13,14} Ο μηχανισμός της αντιστεοκλαστικής δράσης των αμινοδιφωσφονικών φαίνεται ότι αφορά στη μεταβολική οδό του μεβαλονικού σε επίπεδο αμέσως πιο κάτω από το σημείο δράσης των στατινών. Πιθανώς, αναστέλλουν είτε την παραγωγή του φαρνεσυλίου και του γεραφυλγεραφυλίου, είτε την εισαγωγή τους στο μόριο των πρωτεϊνών, δηλαδή αναστέλλουν την πρενυλίωση των G πρωτεϊνών Ras, Rho, Rac και Rab.^{2,3,14} Τα διφωσφονικά φαίνεται ότι δεν αναστέλλουν μόνο την οστεοκλαστική απορρόφηση του οστού, αλλά έχουν και αναβολική δράση στα οστά παρατείνοντας τη διάρκεια ζωής των οστεοβλαστών και των οστεοκυττάρων (αντιαποπτωτική δράση), αυξάνοντας έτσι σημαντικά την οστική μάζα μετά από μακροχρόνια χορήγηση.¹³

Τα διφωσφονικά φαίνεται ότι έχουν κάποια αντιαθηρωματογόνο δράση σε πειραματόζωα.^{14–17} Η

δράση αυτή αποδίδεται στην ιδιότητά τους να εμποδίζουν την ετερότοπη ασβεστοποίηση (εναπόθεση ασβεστίου σε μαλακά μόρια) καθώς και την ετερότοπη οστεοποίηση, αν και η αποτελεσματικότητά τους σε ασθενείς με τέτοια προβλήματα δεν ήταν μέχρι τώρα εντυπωσιακή (κυρίως του etidronate, που έχει δοκιμαστεί).¹⁴ Τα διφωσφονικά φαίνεται ότι συγκεντρώνονται στο τοίχωμα των αρτηριών.^{18,19} Τελευταίως, σε μια ανοικτή προοπτική μελέτη, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και οστεοπενία, που θεραπεύτηκαν επί ένα έτος με κυκλική χορήγηση etidronate, παρατηρήθηκε με υπερήχους στατιστικώς σημαντική ελάττωση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα της καρωτίδας.²⁰ Στους ασθενείς αυτούς δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στα επίπεδα της χοληστερόλης ή των τριγλυκεριδίων και, επομένως, η αντιαρτηριοσκληρυντική δράση του διφωσφονικού δεν μπορεί να αποδοθεί σε συστηματική υπολιπιδαιμική δράση.²⁰ Εντούτοις, ορισμένα λιποφιλικά διφωσφονικά ελαττώνουν το επίπεδο της χοληστερόλης χορηγούμενα από του στόματος *in vivo*.²¹

Από τα παραπάνω μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι ασθενείς που θεραπεύονται για αρτηριοσκλήρυνση με στατίνες, αυτομάτως θεραπεύονται και για οστεοπόρωση, και ασθενείς που θεραπεύονται για οστεοπόρωση με διφωσφονικά, (πιθανώς) αυτομάτως θεραπεύονται και για αρτηριοσκλήρυνση! Βεβαίως, τα συμπεράσματα αυτά είναι κάπως πρόωρα και μπορεί να αποδειχθούν ως μη ορθά στο μέλλον. Η χρησιμοποίηση των στατινών στη θεραπεία της οστεοπόρωσης ή των διφωσφονικών στη θεραπεία της αρτηριοσκλήρυνσης δεν είναι εγκεκριμένες θεραπείες προς το παρόν. Οι Cummins και Bauer²² παρατηρούν ότι οι κλινικές μελέτες που αποδεικνύουν ότι οι στατίνες ελαττώνουν τον κίνδυνο κατάγματος,^{8,9} αν και εντυπωσιακές, είναι αναδρομικού χαρακτήρα και παρουσιάζουν ορισμένα μειονεκτήματα. Για να αποδειχθεί η θεραπευτική αξία των στατινών στην πρόληψη των οστεοπορωτικών καταγμάτων, θα πρέπει αυτό να γίνει στο πλαίσιο προοπτικών διπλών τυφλών, ελεγχόμενων με placebo μελετών.²² Επίσης, νομίζουμε ότι οι δημοσιευμένες εργασίες που αναφέρονται στην αξία των διφωσφονικών στη θεραπεία της αρτηριοσκλήρυνσης πρέπει να θεωρηθούν ότι παρέχουν ενδείξεις μόνο και όχι αποδείξεις.

Υπάρχει σχέση μεταξύ αρτηριοσκλήρυνσης και οστεοπόρωσης; Ο Manolagas, στην τελευταία του ρηξικέλευθη ανασκόπηση,¹³ αναφέρεται και στο θέμα αυτό. Ένα πολυδύναμο αρχέγονο μεσεγγυματικό κύτταρο του μυελού των οστών (stem cell) μπορεί να διαφοροποιηθεί προς ένα από τα εξής διαφοροποιημένα κύτταρα: οστεοβλάστης, λιποκύτταρο, μυοκύτταρο, χονδροκύτταρο ή κύτταρο του υποστρώματος του μυελού. Όταν το αρχέγονο πολυδύναμο κύτταρο υποστεί την επίδραση των μορφογενετικών πρωτεϊνών του οστού BMP-2 και BMP-4, εισέρχεται οριστικά στη διαδικασία διαφοροποίησης στην κυτταρική σειρά που καταλήγει στον οστεοβλάστη. Οι BMP διεγείρουν τη μεταγραφή ενός γονιδίου, του οποίου το προϊόν είναι ο ειδικός για τον οστεοβλάστη μεταγραφικός παράγοντας osteoblast specific factor 2 (Osf2) ή core binding factor α1 (Cbfa1). Εξάλλου, ενεργοποίηση του υποδοχέα peroxisome proliferator activated receptor γ1 (PPAR γ1) και PPAR γ2, μεταξύ άλλων, οδηγεί το αρχέγονο κύτταρο σε διαφοροποίηση προς λιποκύτταρο. Φαίνεται ότι ο PPAR γ2 είναι ιεραρχικά ανώτερος από άλλους παράγοντες διαφοροποίησης των αρχέγονων κυττάρων του μυελού και καταστέλλει τον Cbfa1. Έτσι, ενεργοποίηση του PPAR γ1 οδηγεί στην παραγωγή λιποκυττάρων σε βάρος των άλλων κυτταρικών σειρών, προς τις οποίες μπορεί να διαφοροποιηθεί το αρχέγονο κύτταρο. Ενεργοποίηση του υποδοχέα αυτού μπορεί ακόμη και να εκτρέψει κύτταρα με φαινοτυπικούς χαρακτήρες οστεοβλάστη προς λιποκύτταρα.¹³ Ο Manolagas,¹³ λοιπόν, αναπτύσσει την εξής θεωρία. Τα προϊόντα οξειδωσης της LDL 9-hydroxy-9,11-octadecadienoic acid (HODE) και 13-HODE είναι ενδογενείς συνδέτες (ligands) και διεγέρτες του PPAR γ2 και ο PPAR γ2 προάγει τη διαφοροποίηση των μονοκυττάρων/μακροφάγων, καθώς και την πρόσληψη της οξειδωμένης LDL. Θεωρητικώς, επομένως, η ενεργοποίηση του PPAR γ2 από τα λίπη/λιποπρωτεΐνες προάγει τόσο την αθηρωματογένεση όσο και την οστεοπόρωση, αφού ο παράγοντας αυτός ευοδώνει τη διαφοροποίηση των κυττάρων του μυελού προς λιποκύτταρα σε βάρος των οστεοβλαστών. Αξιοσημείωτες είναι και οι κλινικές παρατηρήσεις, στις οποίες περιγράφεται η συχνή συνύπαρξη αρτηριοσκλήρυνσης και οστεοπόρωσης.^{23,24}

Π.Δ. Παπαπέτρου
Β' Ενδοκρινολογικό Τμήμα
ΓΠ Νοσοκομείο Αθηνών «Αλεξάνδρα»

1. MUNDY G, GARRETT R, HARRIS S, CHAN J, CHEN D, ROSSINI G ET AL. Stimulation of bone formation *in vitro* and in rodents by statins. *Science* 1999, 286:1946-1947
 2. LUCKMAN SP, HUGHEW DE, COXON FP, RUSSEL RGG, ROGERS MG. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins including Ras. *J Bone Miner Res* 1998, 13:581-589
 3. VAN BEEK E, LÖWIK C, VAN DER PLUIJM G, PAPAPOULOS S. 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 Miner Res* 1999, 14:722-729
 4. WANG GJ, CHUNG KC, SHEN WJ. Lipid clearing agents in steroid-induced osteoporosis. *J Formos Med Assoc* 1995, 94:589-592
 5. CUI Q, WANG GJ, SU CC, BALAIAN G. The Otto Aufranc award: lovastatin prevents steroid induced adipogenesis and osteonecrosis. *Clin Orthop* 1997, 344:8-19
 6. BAUER DC, MUNDY GR, JAMAL SA. Statin use, bone mass and fracture: an analysis of two prospective studies (abstract). *J Bone Miner Res* 1999, 14(Suppl 1):S179
 7. CHUNG YS, LEE MD, LEE SK, KIM HM, FIZPATRICK LA. HMG-CoA reductase inhibitors increase BMD in type 2 diabetes mellitus patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85:1137-1142
 8. MEIER CR, SCHLIENGER RC, KRAENZLIN ME, SCHLEGEL B, JICK H. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA* 2000, 283:3205-3210
 9. 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
 10. TOLEDANO JE, PARTRIDGE NC. Statins: not just for cholesterol? *TEM* 2000, 11:255-256
 11. KOBLAN KS, KHOL NE, OMER CA, ANTHONY NJ, CONNER MW, DE SOLMS SJ ET AL. Farnesyltransferase inhibitors: a new class of cancer chemotherapeutics. *Biochem Soc Trans* 1996, 24:688-692
 12. GLENN JS, MASRERS JC, GREENBERG HB. Use of a prenylation inhibitor as a novel antiviral agent. *J Virol* 1998, 72:9303-9306
 13. MANOLAGAS SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocrin Rev* 2000, 21:115-137
 14. FLEISCH H. *Bisphosphonates in bone disease. From the laboratory to the patient.* Academic Press, San Diego, 2000
 15. ROSENBLUM IY, FLORA L, EISENSTEIN R. The effect of disodium ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate (EHDP) on a rabbit model of athero-arteriosclerosis. *Atherosclerosis* 1975, 22:411-424
 16. DAOUD AS, FRANK AS, JARMOLYCH J, FRITZ KE. The effect of ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate (EHDP) on necrosis of atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis* 1987, 67:41-48
 17. YLITALO R, OKSALA O, YLA-HERTUALA, YLITALO P. Effects of clodronate (dichloromethylene bisphosphonate) on the development of experimental atherosclerosis in rabbits. *J Lab Clin Med* 1994, 123:769-776
 18. YLITALO R, MÖNNKÖNEN J, YLITALO P. Accumulation of bisphosphonates in the aorta and some other tissues of healthy and atherosclerotic rabbits. *J Lab Clin Med* 1996, 127:200-206
 19. YLITALO R, KALLIOVALKAMA J, WU X. Accumulation of bisphosphonates in human artery and their effects on human and rat arterial function *in vitro*. *Pharmacol Toxicol* 1998, 83:125-131
 20. KOSHIYAMA H, NAKAMURA Y, TANAKA S, MINAMIKAWA J. Decrease in carotid intima media thickness after 1-year therapy with etidronate for osteopenia associated with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85:2793-2796
 21. CIOSEK CP, MAGNIN DR, HARRITY TW, LOGAN JVH, DICKSON JK, GORDON EM ET AL. Lipophilic 1,1-bisphosphonates are potent squalene synthase inhibitors and orally active cholesterol lowering agents *in vivo*. *J Biol Chem* 1993, 268:24832-24837
 22. CUMMINGS SR, BAUER DC. Do statins prevent both cardiovascular disease and fracture? *JAMA* 2000, 283:3255-3257
 23. BANKS LM, LEES B, MACSWEENEY JE, STEVENSON JC. Effect of degenerative spinal and aortic calcification on bone density measurements in post-menopausal women: links between osteoporosis and cardiovascular disease? *Eur J Clin Invest* 1994, 24:813-817
 24. LAROCHE M, POUILLES GM, RIBOT C, BENDAYAN P, BOCCALON H, MAZ-ZAFERO S. Comparison of the bone mineral content of the lower limbs in men with ischemic atherosclerotic disease. *Clin Rheumatol* 1994, 13:611-614
-