

HMG-CoA Redüktaz İnhibitörlerinin (Statinler) Kemik Mineral Yoğunluğu ve Metabolizmasına Etkileri

Effects of HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins) On Bone Mineral Density and Metabolism

Nehir Samancı*, M.Can Öksüz*, Nilüfer Balcı*, Mehmet Arman*

ÖZET

Hidroksi metilglutaril koenzim A redüktaz inhibitörlerinin (statinler) kemik metabolizması üzerindeki etkileri laboratuvar çalışmalarında gösterilmiştir. Daha erken dönemde yapılan klinik araştırmalarda statin kullananlarda kullanmayanlara kıyasla osteoporotik fraktür riskinin daha düşük olduğu bildirilirken, diğer çalışma sonuçları çelişkilidir. Bu araştırmanın amacı statinlerin kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve kemik metabolizması üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

Çalışmaya en az son 6 aydır statin kullanan 35 postmenopozal hiperkolesterolemik kadın hasta alındı. Yaş benzer 75 normokolesterolemik postmenopozal kadın ile de kontrol grubu oluşturuldu. Kemik veya kalsiyum metabolizmasına etkili hastalığı ve ilaç kullanım öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı. Kontrol grubu da dahil olmak üzere tüm hastalarda yaş, eşlik eden hastalıklar, menopoz süresi ve vücut kitle indeksi (VKİ) kaydedildi. Ayrıca serum kalsiyum, fosfor, alkalin fosfat, paratiroid hormon, 25 hidroksi D3, osteokalsin düzeyleri ve idrar kalsiyum atımları ölçüldü. KMY ise dual-enerjili x-ray absorpsiyometre (DEXA) ile femur boynu ve 3. lomber vertebradan ölçüldü.

Hastaların ortalama statin kullanım süresi 28.17 ± 21.17 aydı. Statin kullanan grupta VKİ'nin kullanmayanlardan anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla, $27.47 \pm 3.67 \text{ kg/m}^2$ ve $25.46 \pm 3.91 \text{ kg/m}^2$). Çalışmada kullanılan kemik metabolizması belirteçleri açısından ise gruplar benzerdi. Statin kullanan ve kullanmayanlar arasında femur boynu ve lomber vertebra KMY açısından farklılık tespit edilmedi.

Sonuç olarak bu araştırmada statin kullanımının KMY ve kemik metabolizması üzerinde etkili olmadığı belirlenmiştir. Statinlerin osteoporoz tedavisindeki yerinin daha net olarak aydınlatılabilmesi için geniş vaka sayılı, randomize, kontrollü, prospektif nitelikte klinik araştırmaların yapılması gerektiği düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler: Statinler, kemik mineral yoğunluğu, kemik metabolizması.

SUMMARY

Hydroxy methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (statins) have been shown to have effects on bone metabolism in laboratory studies. While early clinic studies have showed lower risk for osteoporotic fractures among statin users than nonusers, subsequent studies have found mixed results. The purpose of this study was to investigate the effects of statins on bone mineral density (BMD) and bone metabolism.

Thirty-five consecutive postmenopausal hypercholesterolemic women who were treated for at least last 6 months with statins were included in the study. Seventy-five normocholesterolemic age-matched postmenopausal women were in the control group. Subjects with a history of any diseases and used drugs that may affect calcium or bone metabolism were excluded from the study. Age, associated illness, years since menopause, and body mass index (BMI) were obtained from all the patients including the control group. Besides, serum calcium, phosphate, alkaline phosphates, parathyroid hormone, 25 hydroxy D3, osteocalcin, and urinary calcium excretion were measured. BMD was measured by using dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) at femoral neck and 3rd lumbar spine.

Mean duration of statin use was 28.17 ± 21.17 months. BMI was found to be statistically higher in statin users than nonusers ($27.47 \pm 3.67 \text{ kg/m}^2$ and $25.46 \pm 3.91 \text{ kg/m}^2$, respectively). The markers of bone metabolism used in the study were found to be similar between the groups. BMD was not different in statin users and nonusers at femoral neck and lumbar spine.

As conclusion, statin use did not affect BMD and bone metabolism in this study. In our opinion large randomized, controlled, prospective clinical trials are needed to accurately determine the role of statins in the treatment of osteoporosis.

Key words: Statins, bone mineral density, bone metabolism.

(*) Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Not: Bu araştırma Mayıs 2003 tarihinde, Antalya'da yapılmış olan '1XX. Ulusal Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

GİRİŞ VE AMAÇ

Hidroksi-metil glutaril koenzim A (HMG-KoA) redüktaz inhibitörlerinin (statinler) koroner arter hastalıkları ve hiperlipidemi tedavisindeki etkinlik ve güvenilirlikleri oldukça iyi bilinmektedir (1,2). İlk defa Mundy ve ark. tarafından yapılan deneysel çalışmalarda statinlerin kemik yapımını uyararak trabeküler kemik hacminde %90'lara varan artışa neden olduklarının gösterilmesi, statinlerin osteoporoz tedavisindeki yerini araştıran çalışmaların da başlamasına neden olmuştur (3). Statinlerin kemik metabolizması üzerindeki etkilerinin osteoblastik hücre proliferasyonunu ve matürasyonunu uyaran kemik morfogenetik protein 2 aktivasyonunu arttırmak suretiyle gerçekleştirdikleri bildirilmektedir (4). Ayrıca bifosfonatlarla benzer olarak, osteoklastik aktivitenin kontrolünde önemli bir prekürsör olan mevalonat yapımını baskılayarak kemik yıkımını azalttıkları da öne sürülmektedir (5).

Bu konuda yapılmış klinik araştırmaların çoğunluğu osteoporotik fraktürler üzerinde yoğunlaşmakla birlikte, statin grubu hipolipidemik ajanların kemik metabolizması üzerindeki etkileri halen tam olarak aydınlatılmamıştır (6,7,8,9,10,11). Yapmış olduğumuz bu çalışma, postmenopozal hastalarda statin grubu hipolipidemik ilaçların kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve kemik metabolizması üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya 2003 yılı içerisinde kliniğimize ayaktan başvuran postmenopozal hastalar dahil edildi. Statin kullanımı için en az 6 aylık kesintisiz süreç kriter olarak alındı. Yaş benzer hiç statin kullanmamış hastalar ile kontrol grubu oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubunda cerrahi ve premenopozal hastalar, KMY ve metabolizmasına etkili olduğu bilinen hastalığı veya ilaç kullanım öyküsü olanlar (inflamatuar romatizmal hastalıklar, endokrin ve metabolik bozukluklar, kronik böbrek ve karaciğer hastalıkları, malabsorpsiyona neden olabilen gastrointestinal hastalıklar, steroid, antidepresan, hormon replasman tedavisi, kalsitonin, bifosfonatlar, D vitamini gibi ilaç kullanım öyküsü olanlar), ayrıca uzun süre immobil olanlar ile omurga ve kalça eklemine yönelik operasyon geçirenler çalışmaya dahil edilmedi.

Tablo 1: Grupların demografik ve antropometrik özellikleri

	Statin kullanan grup (n=35)	Kontrol grubu (n=75)
Yaş (yıl)	61.58 ± 9.43	59.33 ± 9.73
Postmenopozal süre (yıl)	19.07 ± 8.02	17.37 ± 9.11
VKİ (kg/m ²) †	27.47 ± 3.67	25.46 ± 3.91
†p<005		

Tüm olguların başvuru esnasında ayrıntılı öyküsü alınarak, antropometrik ölçümleri kaydedildi. Biyokimyasal olarak serumda Ca, P, alkalin fosfat, paratiroid hormon, osteokalsin, 25 hidroksi D3 düzeyleri ve 24 saatlik idrarda Ca atılım miktarı bakıldı. Tüm olguların KMY'ları Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometre (DEXA) ile femur boynu ve 3. lomber vertebradan yapıldı. İstatistiksel olarak iki grubun karşılaştırılmasında t-testi, katagorik değişkenler için ise ki kare ve Fisher'in kesin ki-kare testleri kullanıldı. Anlamlılık için p<0.05 kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma kapsamındaki 110 hastadan 35'i statin grubu hipolipidemik ilaç kullanmaktaydı. Statin kullanan gruptaki hastaların yaş ortalaması 61.58 ± 9.43, kontrol grubu ise 59.33 ± 9.73 yılı (p>0.05). Statin kullanan gruptaki hastaların ortalama statin kullanma süresi 28.11 ± 21.17 ay'dı (en az 6-en çok 72 ay). Gruplar antropometrik özellikler açısından karşılaştırıldığında statin kullanan gruptaki hastaların vücut kitle indeksi'nin (VKİ) kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlendi (sırasıyla 27.47 ± 3.67 kg/m²; 25.46 ± 3.91 kg /m²) (Tablo 1).

Statin kullanan grupta ortalama lomber T skoru; -2.88 ± 0.96, femur boynu T skoru; -1.93 ± 0.90, kontrol grubunda ise ortalama lomber T skoru; -2.92 ± 0.88, femur boynu T skoru ise -1.94 ± 0.87 olarak tespit edildi. Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda gerek lomber gerekse femur boynu KMY değerleri açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı (p>0.05) (Şekil 1 ve 2).

Hasta ve kontrol grubu biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırıldığında ise statin kullanan grupta osteokalsin düzeyi kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. İncelenen diğer laboratuvar parametreler açısından da gruplar arasında farklılık tespit edilmedi.

TARTIŞMA

Giderek artan yaşlı nüfusla birlikte önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan osteoporotik fraktürlerin artması ciddi bir toplumsal sağlık sorunu haline gelmektedir. Osteoporoz tedavisinde halen kullanılmakta

olan tedavi seçeneklerinin büyük bir kısmı ise etkinliklerini temelde kemik yıkımını azaltarak göstermekte ve dolayısıyla beklentileri yeterince karşılayamamaktadır. Deneysel düzeyde ve invitro koşullarda yapılan araştırmalarda statinlerin kemik metabolizması üzerinde anti-rezortif etkilerinin yanı sıra anabolizan etkilerinin de olduğunun bildirilmesi, statinlerin kemik metabolizması üzerindeki etkilerini araştıran klinik çalışmalarını başlatmıştır (3,4,5).

Statinlerin osteoporoz tedavisindeki yerini araştıran ilk epidemiyolojik çalışmalar daha çok femur fraktürleri ile ilişkili olup, statinlerin osteoporotik fraktürleri azaltmada oldukça etkili oldukları bildirilmiştir (12,13). Ancak daha yakın dönemde yapılan bazı çalışma sonuçlarının bu bulgularla çelişmesi, konunun daha kapsamlı araştırılmasını gerektirmiştir (6,14). Çünkü araştırmacılar 'statin grubu hipolipidemik ilaçlar osteoporotik fraktürleri önlemede başarılı ise bu etkinin kemik metabolizması ve KMY'unda da gözlenmesi gerekir' hipotezinden yola çıkarak statinlerin osteoporoz tedavisindeki yerini sadece kırık riski ile değil kemik yoğunluğu ve metabolizması düzeyinde de araştırmaya başlamışlardır. Dolayısıyla literatürde statinlerin KMY ve kemik metabolizmasına etkisini araştıran çalışmalar sınırlı sayıda olup, güncelliğini korumaktadır.

Biz de yapmış olduğumuz bu çalışmada statinlerin osteoporoz tedavisindeki etkinliklerini hem kemik metabolizması hem de KMY düzeyinde araştırdık. Doğal olarak, takip çalışması olmadığı için osteoporotik fraktür riski ile ilgili bir inceleme yapamadık. KMY üzerinde iyi bilinen etkisi nedeniyle statin kullanan grupla ve kontrol grubunu VKİ açısından karşılaştırdık. Statin kullanan grupta VKİ'nin, kullanmayanlardan anlamlı

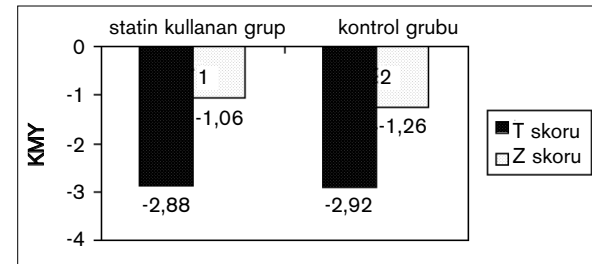
derecede daha yüksek olduğunu belirledik. Ancak gerek lomber gerekse femoral KMY açısından gruplar arasında her hangi bir farklılık tespit etmedik. Lacrox ve ark. da statinlerin osteoporoz tedavisindeki etkinliklerini fraktür riski ile birlikte KMY değerlendirerek araştırmışlar (6). Amerika'da 90.000'den fazla postmenopozal kadında yapılan bu çok merkezli, kontrollü, prospektif çalışmada statin kullanımının kalça, elbileği ve vertebral osteoporotik fraktür riskini azaltmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca DEXA ile değerlendirmiş oldukları vertebra, total kalça ve vücut KMY'larının statin kullananlar ile kullanmayanlar arasında benzer olduğunu da bildirmişlerdir. İlginç olarak Pasco ve ark. 1375 hastada yapmış oldukları kontrollü çalışmada statin kullanan hastalarda osteoporotik fraktür riskinde azalma saptamalarına rağmen DEXA ile değerlendirdikleri KMY'larında gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir (9).

Statin grubu hipolipidemik ilaçların kemik metabolizması üzerindeki etkilerini araştıran çok sayıda çalışmaya rağmen halen kemik dokudaki etkileri hakkında net bir sonuca ulaşamamıştır (15). Anabolik etkilerinin osteoblastik hücre proliferasyonunu ve matürasyonunu uyaran kemik morfogenetik protein 2 aktivasyonunu arttırmak suretiyle gerçekleştiği, anti-resortif etkilerinin ise osteoklastik aktivitenin kontrolünde önemli bir prekürsör olan mevalonat yapımını baskılamak suretiyle olduğu en çok kabul gören etki mekanizmalarındandır (4,5).

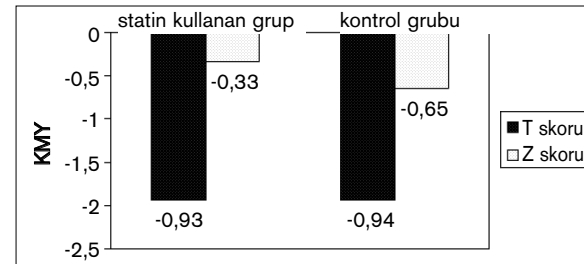
İnsanlarda statinlerin kemik yapım ve yıkımını temsil eden biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisi ilk kez Chan ve ark. tarafından araştırılmıştır (10). Statin grubu hipolipidemik ilaçlardan Simvastatin'in kullanıldı-

Tablo 2: Grupların biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırılması.

	Statin kullanan grup	Kontrol grubu
Ca (mg/dl)	9.57 ± 0.45	9.56 ± 0.42
P (mg/dl)	3.72 ± 0.46	3.74 ± 0.46
Alkalen fosfataz (U/lt)	180.07 ± 60.73	181.31 ± 46.65
Parathormon (pg/ml)	51.94 ± 27.97	49.79 ± 19.70
Osteokalsin (ng/ml)	12.41 ± 8.5	7.42 ± 5.53
25 OH D3 (ng/ml)	67.16 ± 54.11	63.04 ± 33.45
İdrar Ca (mg)	190.72 ± 150.17	187.20 ± 95.03



Şekil 1: BALP değerlerinin gruplara göre dağılımı.



Şekil 1: BALP değerlerinin gruplara göre dağılımı.

ği bu 4 haftalık izlem çalışması 11'i kadın olmak üzere toplam 17 hiperlipidemik nonosteoporotik hasta üzerinde yapılmıştır. Kemik metabolizmasının değerlendirilmesinde ise serum osteokalsin ve alkalen fosfataz düzeyleri, üriner deoksipiridinolin ve N-telopeptid atılımı değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda 20mg/gün Simvastatin alan grupta incelenen biyokimyasal parametrelerden sadece osteokalsin düzeyinin anlamlı derecede arttığını tespit eden araştırmacılar, statinlerin kemik metabolizması üzerinde sadece anabolizan etkilerinin olabileceğini önermişlerdir. Stein ve ark. ise yapmış oldukları benzer bir çalışmada Simvastatin'in serum alkalen fosfataz düzeyini anlamlı derecede baskıladığını dolayısıyla statinlerin kemik döngüsü üzerinde anti-resorbtif olarak etki ettiklerini bildirmişlerdir (16). 140 postmenopozal osteoporotik hastada yapılan bir diğer kontrollü çalışmada da en 2 yıl statin kullanan hastalarda serum osteokalsin, alkalen fosfataz ve N-telopeptid düzeyleri kontrol grubundan anlamlı derecede düşük olarak tespit edilmiştir (11). Statin grubu hipolidemik ilaçlardan Fluvastatin'in 69 ileri yaşlı hastada kullanıldığı 3 aylık izlem çalışmasında ise bu hipolidemik ajanın kemik döngüsüyle ilişkili biyokimyasal parametreler üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı saptanmıştır (17). Stechow ve ark. ovaforektomili farelerde yapmış oldukları in vivo çalışmada ise Simvastatin'in etkinliğini para-tiroid hormon (PTH) ile karşılaştırmışlar ve KMY'nun değerlendirilmesinde mikro CT kullanmışlardır (18). Bu 12 haftalık çalışma sonunda, PTH'nin kemik metabolizması üzerinde anabolizan etkisi teyit edilirken, Simvastatin'in kemik dokusu üzerinde herhangi bir etkisi tespit edilmemiştir. Biz de yapmış olduğumuz bu çalışmada kemik metabolizması ile ilgili araştırmış olduğumuz biyokimyasal parametrelerden sadece osteokalsin düzeyinin statin kullanan grupta daha yüksek olduğunu tespit ettik ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç olarak olgu sayımız az olmakla birlikte yapmış olduğumuz bu klinik çalışmada statin grubu hipolipidemik ilaçların KMY ve biyokimyasal parametreler üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını tespit ettik. Literatürde de bizim bulgularımızla uyumlu sonuçlar olmasına rağmen bunun genelleştirilemeyeceği düşüncesindeyiz. Çünkü statin grubu hipolipidemik ilaçların kemik metabolizması üzerindeki etkisini araştırılan çalışmaların yöntemi birbirinden oldukça farklıdır. Bu farklılık araştırılan hipolipidemik ilaçlardan, kullanılan ilaç dozlarına, çalışma grubunun sayısına, statin kullanım süresine, değerlendirilen biyokimyasal parametrelere ve KMY'nun değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlere kadar değişmekte, doğal olarak bulgularda da tutarlılık olmayıp birbirinden oldukça farklı sonuçlarla karşılaşılmaktadır. Dolayısıyla hiperlipidemik ve aterosklerozun tedavisinde oldukça önemli bir yeri olan statin grubu hipolipidemik ilaçların osteoporoz tedavi-

sindeki yerinin aydınlatılabilmesi için randomize, çok merkezli ve ayrıca kemik kitlesinden ziyade kemik kalitesini değerlendiren histomorfik yöntemlerin kullanıldığı araştırmaların gerektiği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282 (24): 2340-6.
2. 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 Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339 (19): 1349-57.
3. Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999; 286 (5446): 1946-9.
4. Bauer DC. HMG CoA reductase inhibitors and the skeleton: a comprehensive review. *Osteoporos Int* 2003; 14 (4): 273-82.
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. 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 (2): 97-104.
7. Davignon J, Laaksonen R. Low-density lipoprotein independent effects of statins. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: 543-59.
8. Vann Staa TP, Wegman S, Vries D, et al. Use of statins and risk of fractures. *JAMA* 2001; 285: 1850-5.
9. Pasco JA, Kotowicz MA, Henry MJ, et al. Statin use, bone mineral density, and fracture risk: Geelong Osteoporosis Study. *Arch Intern Med* 2002; 162 (5): 537-40.
10. Chan KA, Andrade SE, Boles M, et al. Inhibitors of hydroxyl methylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women. *Lancet* 2000; 355: 2185-8.
11. 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 (8): 581-9.
12. Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME, et al. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA* 2000; 283 (24): 3205-10.
13. Wang PS, Solomon DH, Mogun H, et al. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA* 2000; 283(24): 3211-6.
14. 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. *Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease. Lancet* 2001; 357 (9255): 509-12.
15. Eryavuz Sandoğan M, Özkul İ. Statinlerin kemik üzerine etkileri. *Osteoporoz Dünyasından* 2003; 9 (3): 114-9.
16. Stein EA, Farnier M, Waldstreicher J, et al. Effects of statins on biomarkers of bone metabolism: a randomised trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001; 11 (2): 84-7.
17. Bjarnason NH, Riis BJ, Christiansen C. The effect of fluvastatin on parameters of bone remodeling. *Osteoporos Int* 2001; 12 (5): 380-4.
18. Von Stechow D, Fish S, Yahalom D, et al. Does simvastatin stimulate bone formation in vivo? *BMC Musculoskelet Disord* 2003; 4 (1): 8.