

استاتین‌ها و استتوپروز

دکتر بهاره امین، دکتر محسن میناییان
گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

خلاصه

استتوپروز شایع‌ترین بیماری استخوانی است که میلیون‌ها نفر در سراسر جهان از آن رنج می‌برند. اکثر درمان‌های رایج محدود به پیشگیری از تحلیل استخوان می‌شود و نه افزایش تشکیل آن. اخیراً در مطالعات مختلف *in vitro* و *in vivo* نشان داده شده که استاتین‌ها یا مهارکننده‌های آنزیم ۳- هیدروکسی- ۳- متیل گلووتاریل کوآنزیم A اثرات افزایش‌دهنده تشکیل استخوان و مهار جذب استخوان دارند و به همین دلیل توجه زیادی را در بین محققان بالینی و پایه به خود اختصاص داده‌اند. این مطالعات نشان می‌دهند استاتین‌ها با افزایش بیان پروتئین مورفوژنیک استخوانی، که یک عامل پاراکرین- اتوکرین برای تمایز استخوان‌ها است، باعث افزایش توده استخوانی می‌شوند. در یک سری مطالعات بالینی هم‌چنین استاتین‌ها باعث افزایش میزان دانسیته استخوانی و کاهش میزان شکستگی در انسان شده‌اند. با وجود این، مدارک کافی در جهت حمایت استاتین‌ها در پیشگیری از استتوپروز وجود ندارد و مطالعات کارآزمایی بالینی کنترل شده برای ارزیابی اثر استاتین‌ها برای خطر شکستگی لازم است. هم‌چنین تولید استاتین‌های اختصاصی با تمایل بالا برای استخوان یا طراحی سیستم دارورسانی اختصاصی برای استخوان در آینده می‌تواند راه حل مناسبی برای پیشگیری و درمان استتوپروز باشد.

■ مقدمه

استئوپروز (از نظر لغوی به معنی استخوان حفره‌دار) یک اختلال اسکلتی است که با کاهش توده استخوانی و تخریب ریزساختاری استخوان مشخص می‌شود و خطر شکستگی را افزایش می‌دهد. افراد مسن مخصوصاً زنان یائسه و بیمارانی که تحت درمان با استروئیدها هستند در معرض خطر بیشتری می‌باشند. دارو درمانی برای پیشگیری و درمان استئوپروز شامل دو دسته داروی اصلی است؛ داروهای مهارکننده باز جذب استخوان و داروهای آنابولیک یا تحریک‌کننده تشکیل استخوان. داروهای دسته اول قدرت استخوان را (از طریق مهار باز جذب به واسطه استئوکلاست‌ها) در واحدهای چند سلولی (multicellular) استخوان افزایش می‌دهند و در نتیجه باعث کاهش جذب و پیشگیری از آسیب بیشتر به استخوان می‌شوند. برخلاف آن، داروهای آنابولیک قدرت استخوان را با افزایش توده استخوانی به دلیل افزایش تشکیل به واسطه استئوبلاست‌ها در واحدهای چند سلولی افزایش می‌دهند، در نتیجه فاز ساخت استخوان برجسته‌تر از فاز جذب استخوانی است. در حال حاضر اکثر داروهای موجود برای درمان استئوپروز نظیر استروژن‌ها، تنظیم‌کننده‌های انتخابی گیرنده استروژنی (SERMs)، بیس فسفونات‌ها، کلسی‌تونین کلسیم و ویتامین D که توسط FDA تایید شده‌اند از طریق مهار جذب استخوان عمل می‌کنند. برخلاف داروهای ذکر شده جهت استئوپروز، سدیم فلوراید و آنالوگ هورمون پاراتیروئید (تریپاراتاید) دوداروی آنابولیک استخوان هستند که بیشتر موجب تحریک تشکیل استخوان می‌گردند تا مهار جذب آن. سدیم

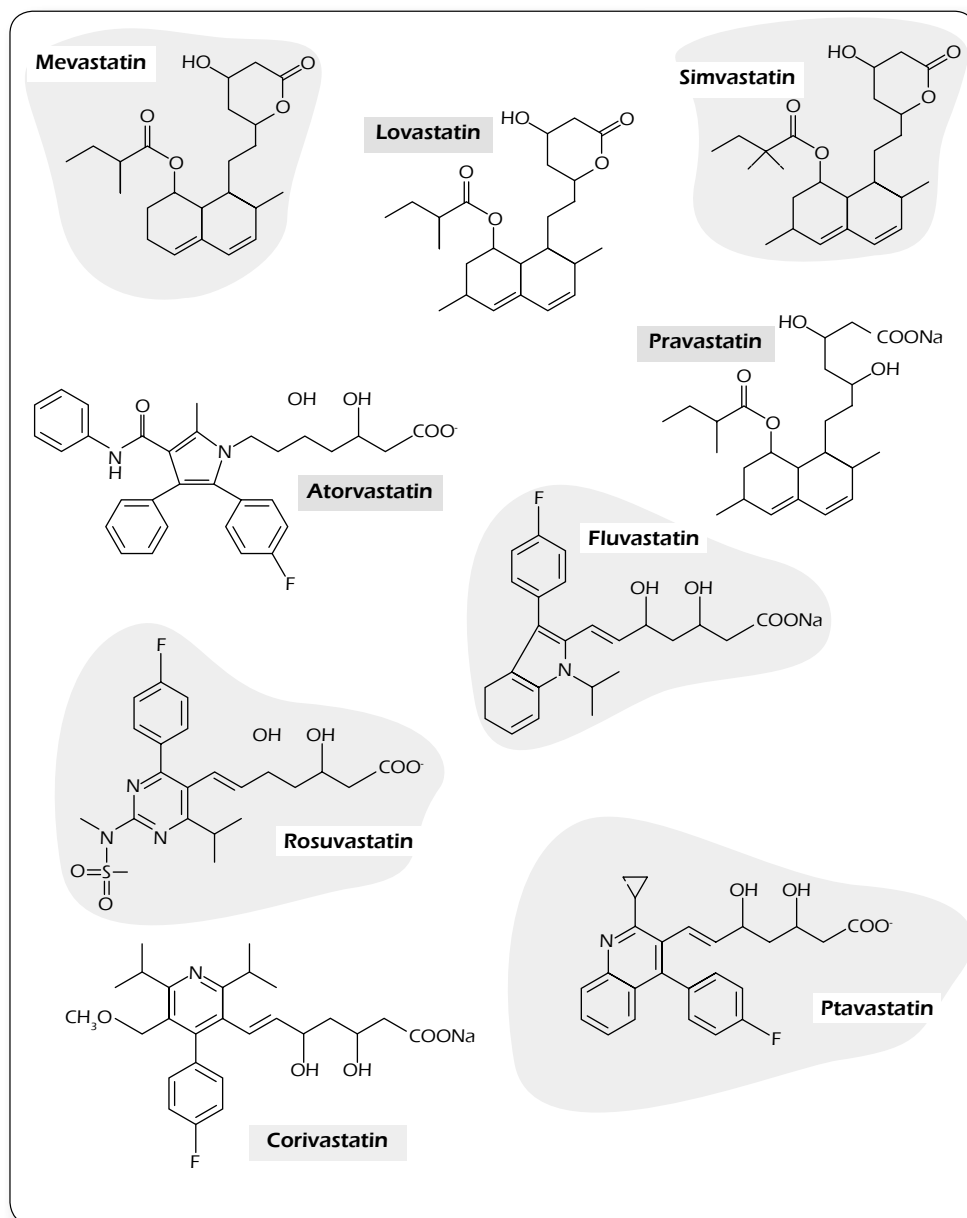
فلوراید اولین داروی آنابولیک استخوانی است که معرفی شده ولی نتایج مطالعات بالینی کنترل شده موفقیت‌آمیز نبوده است. علاوه بر این فلوراید عوارض گوارشی زیادی دارد. تریپاراتاید وقتی به صورت متناوب و در دوزهای پایین استفاده شود اثر آنابولیک خود را از طریق تاثیر روی فاکتورهای رشد نشان می‌دهد ولی مشکلات این دارو هزینه بسیار بالا و لزوم استفاده آن به شکل تزریقی است. مواردی از استئوسارکوما در جوندگان نیز با این دارو گزارش شده است.

استاتین‌ها، مهارکننده‌های اختصاصی آنزیم ۳ - هیدروکسی - ۳ - متیل گلوکوتاریل کوآنزیم A ردوکتاز، یک آنزیم کلیدی در مسیر سنتز کلسترول هستند (شکل ۱). اثرات کاهنده کلسترول این ترکیبات بسیار بارز است و باعث کاهش مرگ و میر ناشی از بیماری‌های عروق کرونری می‌شوند. علاوه بر اثرات کاهنده غلظت لیپیدها، استاتین‌ها باعث کاهش تجمع پلاکتی، جلوگیری از بروز ترومبوز، تسهیل آنژیوژنز، کاهش آمیولیوید β در بیماران مبتلا به آلزایمر و مهار شدن فعالیت لئوسیت‌های T می‌شود. مطالعات مختلف، این آثار اضافی استاتین‌ها که به آن آثار پلیوتروپیک (Peliotropic) گفته می‌شود، ثابت کرده که یکی از این آثار روی بافت استخوان است که می‌تواند در پیشگیری و درمان استئوپروز موثر باشد.

■ مکانیسم اثر استاتین‌ها در استئوپروز

□ مهار تخریب استخوان

اولین نتیجه مهار HMG-CoA ردوکتاز کاهش سنتز مولونات و سپس پیش‌سازهای ایزوپرنوئید



شکل ۱ - ساختمان شیمیایی استاتین‌ها

هستند، قادر هستند باعث افزایش BMP-2 شوند ولی پرواستاتین که طبیعت هیدروفیل دارد، روی بیان BMP-2 اثری ندارد. افزایش بیان BMP-2 به افزایش فعالیت نیتریک اکسید سنتاز اندوتلیال (eNOS) و افزایش تولید NO در سلول‌های استخوانی و در نهایت آنژیوژنز نسبت داده می‌شود. افزایش بیان پروتئین‌های ساختاری ماتریکس استخوان مثل کلاژن نوع ۱ و استئوپونین و استئوکلسین و سیالوپروتئین استخوان و نیز مهار بیان کلاژنازهایی مثل ماتریکس متالوپروتئیناز ۱، ۱۰ و ۱۳ (MMP1, MMP10, MMP13) دیگر آثار آنابولیک افزایش BMP می‌باشند. BMP همچنین باعث افزایش بیان عوامل نسخه‌برداری از جمله عامل کنترل اتصال هسته‌ای (Cbf1) در استخوان و افزایش تریازید استخوان می‌شود (شکل ۲). استاتین‌های لیپوفیل همچنین پروسه معدنی شدن را مستقل از BMP-2 تقویت می‌کنند. اثرات استاتین‌ها بر روی BMP-2 اولین بار در محیط *in vitro* توسط Mundy و همکارانش در سال ۱۹۹۹ در بین ۳۰۰۰۰ ماده ثابت شد. در این مطالعات لوواستاتین، سیمواستاتین، فلوواستاتین و آنورواستاتین باعث افزایش تعداد استئوبلاست و تشکیل استخوان جدید در حدود ۲ تا ۳ برابر شدند.

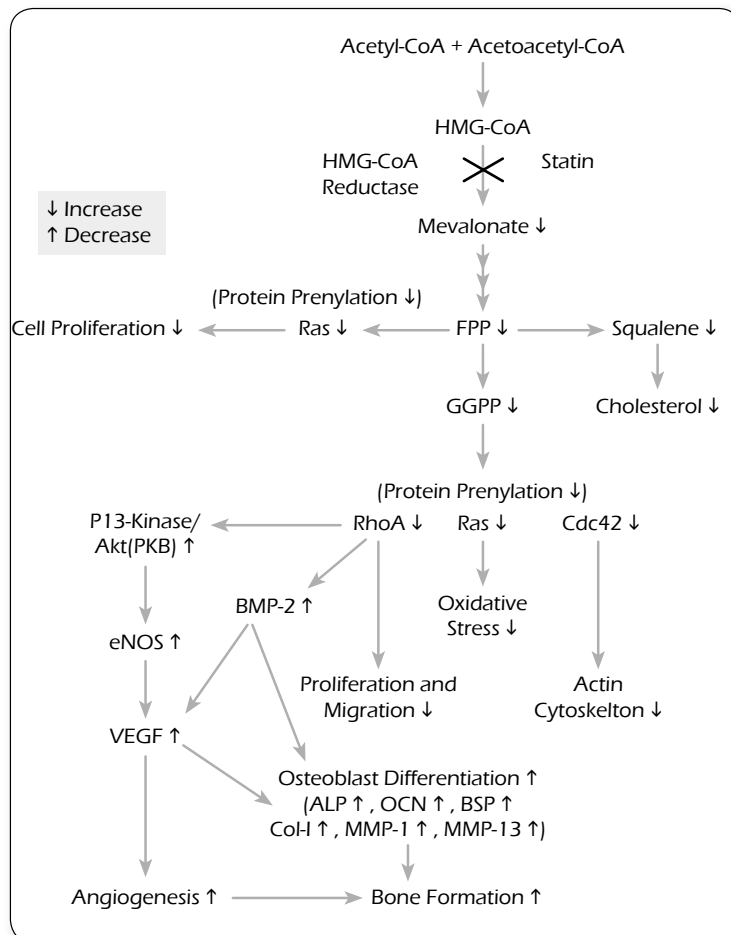
□ اثرات بر روی شکستگی استخوان

مهم‌ترین معیار بالینی مفید بودن یک دارو در پیشگیری یا درمان استئوپروز کاهش شیوع شکستگی است. استفاده استاتین‌ها و نه سایر داروهای کاهنده چربی در مطالعات زیادی با کاهش معنی‌داری در خطر شکستگی همراه بوده

است. این پیش‌سازها مثل جرانیل پیروفسفات (GPP) و فارنزیل پیروفسفات (FPP) اهمیت زیادی برای پرنیلیشن* پروتئین‌های اتصال یافته به GTP مثل Rac, Ras, Rho و Rab دارند. این پروتئین‌ها بعد از پرنیلیشن فعال شده و در مسیرهای علامت‌دهی مختلف از جمله بازسازی استخوان یا remodeling (توالی خاصی از حوادث سلولی که با بازجذب استخوان توسط استئوکلاست آغاز می‌گردد و با تشکیل مجدد استخوان توسط استئوبلاست ادامه می‌یابد) شرکت می‌کنند. این مرحله باعث می‌شود استئوکلاست‌ها فعال شده و باعث حل شدن استخوان (seal-off) و آزادسازی آنزیم‌های پروتئولیتیک و اسید از وزیکول‌ها شده در نتیجه به صورت فیزیکوشیمیایی باعث حل شدن استخوان می‌شوند. بنابراین استاتین‌ها مانند بیس فسفونات‌های حاوی نیتروژن تولید استئوکلاست را مهار می‌کنند.

□ تسهیل تشکیل استخوان (اثر آنابولیک)

نتایج حاصل از بررسی‌های مختلف نشان داده است که استاتین‌ها دارای اثرات آنابولیک نیز هستند که به دلیل افزایش بیان پروتئین مورفوژنیک استخوان (BMP-2) می‌باشد، یک فاکتور اتوکراین که مسؤول تمایز استئوبلاست‌ها است. این پروتئین توسط محصولات GTPase پرنیله شده و به صورت پس‌خور منفی کنترل می‌شود. با مهار سیر مولونات و پیشگیری از پرنیلیشن و عملکرد پروتئین‌های GTPase، بیان BMP-2 تحریک می‌شود و به دنبال آن باعث افزایش تشکیل استخوان می‌گردد. این بررسی‌ها نشان می‌دهد داروهای مثل سیمواستاتین مواستاتین و لوواستاتین که ترکیبات هیدروفوب



شکل ۲ - اعمال بیولوژیک استاتین‌ها از طریق کاهش تولید پرنوئیدها و مکانیسم احتمالی آن‌ها در تشکیل استخوان

است. در مطالعات مورد - شاهدی و مطالعات Cohort اثر محافظتی از استاتین‌ها مشاهده گردید اما در کارآزمایی‌های بالینی تصادفی این ارتباط دیده نشد. مطالعات بالینی مختلفی در حال حاضر

است. یک مطالعه سیستماتیک مروری شامل ۶ مطالعه مورد - شاهدی، ۸ مطالعه هم‌گروهی (Cohort) و ۴ مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی با ۲۳ درصد کاهش خطر شکستگی همراه بوده

بر روی استاتین‌ها در حال انجام است که نشان می‌دهد آیا علاوه بر اثرات مفید قلبی - عروقی این داروها اثری روی میزان شکستگی و دانسیته استخوانی دارند یا خیر. البته، مقالات مخالف هم در این زمینه وجود دارد.

■ بحث و نتیجه‌گیری

تفاوت‌های نتایج حاصل از مطالعات انسانی ممکن است مربوط باشد به:

■ جذب پایین و متغیر این ترکیبات به استخوان زیرا تمام این ترکیبات در حال حاضر انتخابی برای کبد و کاهش سنتز کلسترول هستند.

■ فراهمی زیستی پایین این ترکیبات به دلیل اثر عبور اول کبدی بالا

■ حساسیت متفاوت استئوبلاست‌ها و استئوکلاست‌ها به استاتین‌ها

■ عوامل مختلف متفاوت بین بیماران

■ مدت مصرف ناکافی (ممکن است استاتین‌ها نیاز به مصرف طولانی داشته باشند)

■ دوز دارویی ناکافی

■ اختلاف استاتین‌ها با یکدیگر، با توجه به هیدروفیلیسیته و لیپوفیلیسیته

مطالعات بسیار زیادی برای مصرف استاتین‌ها در استئوپروز انجام شده که سودمندی آن‌ها را در این زمینه نشان می‌دهد اما در حال حاضر در این زمینه هنوز مطالعه مروری سیستماتیک (Cochrane)

وجود ندارد و نیاز به انجام این مطالعات شدیداً احساس می‌شود تا در صورت اثبات اثرات مفید از این داروها هم در درمان آترواسکلروز و هم استئوپروز استفاده شود. با وجود این که مدارک موجود از مصرف استاتین‌ها به منظور پیشگیری از شکستگی و استئوپروز حمایت نمی‌کند ولی در آینده استاتین‌های اختصاصی با درجه تمایل بالا به استخوان ممکن است داروهای مفیدی برای پیشگیری و درمان استئوپروز باشند. هم‌چنین احتمال دارد کاربرد استاتین‌ها به صورت موضعی یا طراحی یک سیستم دارورسانی مناسب اقدامی پرمفعت و کم‌ضرر باشد، برای درمان این بیماری که به طور روزافزون در جوامع امروز در حال گسترش است.

زیرنویس

* اضافه شدن لیپید بعد از نسخه‌برداری به پروتئین‌های اتصال یافته به GTP مثل Ras و شبه Ras (Rho, Rap, Rab, and Ral)

منابع

1. Horiuchi N. Maeda T. Jadhav SB. Jain GKJ. Statins and osteoporosis: new role for old drugs. *Pharmacy Pharmacol* 2006; 58: 3-18.
2. Horiuchi N. Maeda T. Statins and bone metabolism. *Oral Diseases* 2006; 12(2): 85-101.
3. Nguyen ND. Wang CY. Eisman JA. Tuan V. Nguyen TV. On the association between statin and fracture: A Bayesian consideration. *Bone* 2007; 40: 813-820.

