

Επίδραση των στατινών και των άλλων υπολιπιδαιμικών στα επίπεδα της 25(OH)VITD ορού Μία νέα πλειοτροπική δράση;

Effect of statins and other lipid-lowering drugs on serum 25(OH)VITD levels A new pleiotropic effect?

Σ.Ε. Μακαρίου,^{1,2} Ε.Ν. Λυμπερόπουλος,¹
Α. Χάλλα,² Μ. Ελισάφ^{1*}

S.E. Makariou,^{1,2} E.N. Liberopoulos,¹
A. Challa,² M. Elisaf^{1*}

¹Τομέας Παθολογίας,

¹Department of Internal Medicine,

²Τομέας Υγείας του Παιδιού,

²Department of Child Health, Medical School,

Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

University of Ioannina, Ioannina, Greece

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Τα χαμηλά επίπεδα της 25-υδροξυ-βιταμίνης D [25(OH)VitD] θεωρείται ότι αποτελούν έναν νέο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι στατίνες, που χρησιμοποιούνται ευρέως για την πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, έχουν διάφορες πλειοτροπικές δράσεις, μία εκ των οποίων φαίνεται ότι είναι η αύξηση των επιπέδων της 25(OH)VitD στον ορό. Ειδικότερα, η χορήγηση λοβαστατίνης, σιμβαστατίνης, ατορβαστατίνης και ροσουβαστατίνης σχετίζεται με αυξήσεις στα επίπεδα της 25(OH)VitD στον ορό. Ωστόσο, δεν είναι γνωστή η αποτελεσματικότητα των διαφόρων στατινών στην αύξηση της 25(OH)VitD, ο μηχανισμός με τον οποίο αυτή συντελείται, ούτε και η τυχόν ύπαρξη δόσο-εξαρτώμενης επίδρασής τους στην αύξηση της 25(OH)VitD. Η επίδραση άλλων υπολιπιδαιμικών φαρμάκων, όπως οι φιμπράτες, τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, η εζετιμίμπη ή το νικοτινικό οξύ στον μεταβολισμό της VitD παραμένει άγνωστη. Σε μια μελέτη μας βρέθηκε ότι η υψηλή δόση ροσουβαστατίνης (40 mg) και η συνήθης δόση ροσουβαστατίνης

ABSTRACT: Low levels of 25-hydroxy-vitamin D [25 (OH) VitD] are considered a novel cardiovascular risk factor. Statins, which are widely used for the prevention of cardiovascular disease, have various pleiotropic effects, one of which appears to be the increase of serum 25(OH)VitD levels. In particular, lovastatin, simvastatin, atorvastatin and rosuvastatin seem to be associated with increases in 25(OH)VitD levels. However, the effect of different statins on 25(OH)VitD levels, the underlying mechanism and the existence of a dose-dependent effect, have not yet been clarified. Any possible effects of other lipid-lowering drugs such as fibrates, omega-3 fatty acids, ezetimibe or nicotinic acid on 25(OH)VitD levels remain generally unknown. In a previous study we found that high-dose rosuvastatin (40 mg) and the usual dose of rosuvastatin (10 mg) plus fenofibrate (200 mg) or omega-3 fatty acids (2 g) were associated with similar increases in 25(OH)VitD levels (53%, 64% and 61%, respectively). Ezetimibe may be a moderate inhibitor of 25(OH)VitD intesti-

Ελισάφ Μωσής MD, FASA, FRSH

Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, 45 110 Ιωάννινα

Τηλ: 2561-007 509, Fax: 2651-007 016

e-mail: egepi@cc.uoi.gr, makarioustefania@yahoo.com

Dr Moses Elisaf MD, FASA, FRSH

University of Ioannina, GR-45 110 Ioannina, Greece

Tel: (+30) 2651-007 509, Fax: (+30) 2651-007 016

e-mail: egepi@cc.uoi.gr, makarioustefania@yahoo.com

(10 mg) συν φαινοφιμπράτη (200 mg) ή ωμέγα-3 λιπαρά οξέα (2 g) συσχετίστηκαν με παρόμοιες αυξήσεις της 25(OH)VitD (53%, 64% και 61%, αντίστοιχα). Η εξετιμίμπη πιθανόν αποτελεί έναν μέτριο αναστολέα της εντερικής απορρόφησης της 25(OH)VitD. Σε μια μελέτη μας διαπιστώθηκε ότι για τον ίδιο βαθμό μείωσης της χοληστερόλης των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών [low density lipoprotein cholesterol (LDL-C)], η μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη (40 mg) συσχετίστηκε με μια υπερδιπλάσια αύξηση της 25(OH)VitD (79,1%) σε σύγκριση με τη συνδυαστική θεραπεία με σιμβαστατίνη/εξετιμίμπη (10/10 mg) (36,7%). Συμπερασματικά, η αύξηση των επιπέδων της 25(OH)VitD με τη χορήγηση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων αποτελεί μία νέα πλειοτροπική δράση που πιθανόν συμβάλει στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Λέξεις ευρετηρίου: Βιταμίνη D, στατίνες, υπολιπιδαιμικά φάρμακα.

1. Εισαγωγή

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 10 ετών το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας για τη βιταμίνη D (VitD) έχει μετατοπισθεί από τη συμμετοχή της στην ομοιοστασία του ασβεστίου και τον μεταβολισμό των οστών, στον ρόλο της στη φυσιολογική λειτουργία πολυάριθμων ιστών και οργάνων.¹ Ειδικότερα, τα χαμηλά επίπεδα της 25(OH)VitD θεωρείται ότι αποτελούν έναν νέο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της καρδιαγγειακής νόσου, του μεταβολικού συνδρόμου και των επιμέρους χαρακτηριστικών του (δηλαδή υπέρταση, αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία, διαταραχή ανοχής γλυκόζης και κεντρική παχυσαρκία), του σακχαρώδους διαβήτη, αλλά και διαφόρων κακοηθειών, διαφόρων αυτοάνοσων νοσημάτων, λοιμώξεων, καθώς και θανάτων από κάθε αιτία.^{1,2}

Οι στατίνες, αποτελούν ευρύτατα χρησιμοποιούμενα φάρμακα για την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία.^{3,4} Έχει αποδειχθεί ότι οι στατίνες δεν δρουν μόνο μειώνοντας τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης, αλλά έχουν διάφορες άλλες πλειοτροπικές δράσεις.⁵ Μία από αυτές τις δράσεις συσχετίζεται με την αύξηση των επιπέδων της VitD.

Τα δεδομένα για την επίδραση των άλλων υπολιπιδαιμικών φαρμάκων στα επίπεδα της VitD είναι ελάχιστα. Πρέπει να σημειωθεί ότι δεν έχει ακόμη διευκρινι-

nal absorption. In one study we found that for the same degree of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) reduction, monotherapy with simvastatin 40 mg was associated with a more than double increase of 25(OH)VitD levels (79.1%) compared with combination treatment with simvastatin/ezetimibe 10/10 mg (36.7%). In conclusion, the increase in circulating 25(OH)VitD levels by lipid-lowering drugs may be a novel pleiotropic effect, which may contribute to cardiovascular disease risk reduction.

Key words: Vitamin D, statins, hypolipidemic drugs.

σθεί η κλινική σημασία της αύξησης των επιπέδων της 25(OH)VitD που σχετίζεται με τη χορήγηση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων.

2. Στατίνες και βιταμίνη D

Οι μελέτες των τελευταίων 10 ετών έδειξαν ότι τα μειωμένα επίπεδα της VitD αποτελούν έναν νέο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου.⁶ Οι στατίνες έχουν χαρακτηριστεί ως θαυματουργά φάρμακα εξαιτίας της καλά τεκμηριωμένης επίδρασής τους στη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Τα ευεργετικά οφέλη των στατινών δεν οφείλονται μόνο στην ιδιότητά τους να μειώνουν τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης, αλλά και στις επιβεβαιωμένες αντιθρομβωτικές, αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές τους ιδιότητες.⁷ Η σκέψη ότι μπορεί να υπάρχει κάποια σχέση μεταξύ στατινών και επιπέδων 25(OH)VitD έγινε όταν κάποιες μελέτες συσχέτισαν τη χορήγηση των στατινών με την εμφάνιση λιγότερων καταγμάτων ισχίου και με βελτίωση της οστικής πυκνότητας του ισχίου.⁸ Πρόσφατες έρευνες έχουν συσχετίσει τη χορήγηση των στατινών με αύξηση των επιπέδων της 25(OH)VitD στον ορό. Η αύξηση αυτή της VitD μπορεί να θεωρηθεί ως μία νέα πλειοτροπική δράση των στατινών και πιθανόν διαδραματίζει κάποιον ρόλο στη μείωση της καρδιαγγειακής αλλά και της ολικής θνησιμότητας που σχετίζεται με τη χορήγηση αυτών των φαρμάκων.

Πιο αναλυτικά, παλαιότερα δεδομένα έδειξαν ότι η χορήγηση αυξανόμενων δόσεων λοβαστατίνης (20–80 mg) σε 18 ασθενείς με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία και χαμηλά αρχικά επίπεδα 25(OH)VitD συσχετίστηκε με αύξηση της 25(OH)VitD στον ορό 3 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.⁹ Επιπρόσθετα, η χορήγηση σιμβαστατίνης 10 mg και 20 mg σε 13 ασθενείς με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία για 5 εβδομάδες συσχετίστηκε με αύξηση τόσο της 25(OH)VitD όσο και της 1,25(OH)₂VitD, του ενεργού μεταβολίτη της VitD, στον ορό και μάλιστα με δοσοεξαρτώμενο τρόπο.¹⁰ Αντίθετα, μια πολύ πιο πρόσφατη τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη δεν έδειξε καμία επίδραση της χορήγησης σιμβαστατίνης 40 mg/ημέρα για ένα έτος στα επίπεδα VitD 82 υγιών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με οστεοπενία (T-score <-1) αλλά χωρίς γνωστή υπερλιπιδαιμία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.¹¹ Οι συγγραφείς της ανωτέρω μελέτης σχολιάζουν ότι η παρατηρούμενη αύξηση της 25(OH)VitD μετά από θεραπεία με στατίνες που αναφέρεται σε προηγούμενες μη ελεγχόμενες μελέτες πιθανόν οφείλεται στη συνύπαρξη μεταβολών σε διάφορες παραμέτρους που επηρεάζουν τα επίπεδα της 25(OH)VitD, όπως είναι η ταυτόχρονη αλλαγή του τρόπου ζωής των ασθενών (π.χ. αύξηση της σωματικής άσκησης και συνεπώς της έκθεσης στον ήλιο, κατανάλωση τροφίμων πλούσιων σε VitD ή λήψη συμπληρωμάτων διατροφής).¹¹ Σε μια δική μας μελέτη, η χορήγηση σιμβαστατίνης 40 mg/ημέρα για 3 μήνες σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία συσχετίστηκε με αύξηση κατά 79,1% των επιπέδων της 25(OH)VitD στον ορό (από 6,7 σε 12,0 ng/mL, P=0,008).¹² Αξίζει να σημειωθεί ότι στην αρχή της μελέτης οι περισσότεροι από τους ασθενείς είχαν πολύ χαμηλά επίπεδα 25(OH)VitD (6,7 ng/mL).¹² Οι λόγοι είναι άγνωστοι αλλά πιθανόν σχετίζονται με την περιορισμένη έκθεση στον ήλιο κατά τη διάρκεια του φθινοπώρου και του χειμώνα οπότε και διενεργήθηκε η μελέτη. Αντίθετα, στη μελέτη των Rejnmark et al μόνο τρεις ασθενείς είχαν ανεπάρκεια VitD [25(OH)VitD <10 ng/mL (25 nmol/L)].¹¹ Είναι πιθανό ότι όσο χαμηλότερα είναι τα βασικά επίπεδα της 25(OH)VitD, τόσο μεγαλύτερη είναι η αύξηση που παρατηρείται μετά από θεραπεία με στατίνες.

Μια άλλη μελέτη αξιολόγησε την επίδραση της χορήγησης ατορβαστατίνης στα επίπεδα της VitD σε 83 ασθενείς (52 άνδρες και 31 γυναίκες) με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (75 με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και 8 με ασταθή στηθάγχη).¹³ Οι ασθενείς έλαβαν ατορβαστατίνη μετά τη διάγνωση στα πλαίσια της δευτερογενούς πρόληψης. Η θεραπεία με ατορβαστατίνη συσχε-

τίστηκε με 14,6% αύξηση των επιπέδων της 25(OH)VitD (από 16,4±7,6 σε 18,8±7,6 ng/mL, P=0,003), και με μείωση του ποσοστού ανεπάρκειας σε VitD [25(OH)VitD <20 ng/mL] από 75% σε 57% μετά από 12 μήνες θεραπείας.¹³

Δύο πρόσφατες μελέτες εξέτασαν την επίδραση της χορήγησης ροσουβαστατίνης σε δόσεις 10 mg και 20 mg/ημέρα στα επίπεδα της 25(OH)VitD στον ορό υπερλιπιδαιμικών ασθενών μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας.¹⁴ Στις μελέτες αυτές διαπιστώθηκαν σημαντικές αυξήσεις της 25(OH)VitD κατά 159% [από 14,0 (3,7–67,0) σε 36,3 (3,8–117) ng/mL, P<0,001]¹⁵ και 198% [από 11,8 (3,7–30,0) σε 35,2 (4,0–101,0) ng/mL, P<0,001],¹⁴ αντίστοιχα. Σε μια δική μας μελέτη η χορήγηση ροσουβαστατίνης 40 mg/ημέρα συσχετίστηκε με μια μικρότερη αύξηση κατά 53% των επιπέδων της 25(OH)VitD μετά από 3 μήνες θεραπείας [από 14,6 (1,0–38,0) σε 17,8 (5,3–49,6) ng/mL, P=0,000].¹⁶ Οι λόγοι για αυτή τη διαφορά μεταξύ των μελετών δεν είναι γνωστοί. Ωστόσο, αυτή η διαφορά πιθανόν να οφείλεται σε διαφορές στους πληθυσμούς της μελέτης, στη θεραπευτική δόση ή στη διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών.

Ο Dr Grimes ήταν ο πρώτος που πρότεινε ότι τα μη αναμενόμενα κλινικά οφέλη που προκύπτουν από τη χρήση των στατινών αποτελούν επίσης ιδιότητες της VitD.¹⁷ Κατά συνέπεια πρότεινε ότι εφόσον οι στατίνες μιμούνται πολλές από τις δράσεις της VitD θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως ανάλογα της VitD που ενεργοποιούν άμεσα τους υποδοχείς της VitD (VDRs).¹⁷ Η πρόταση αυτή προκάλεσε έντονη αντιπαράθεση στον επιστημονικό κόσμο. Μία *in vitro* μελέτη έδειξε ότι τουλάχιστον 3 στατίνες, η σιμβαστατίνη, η πραβαστατίνη και η λοβαστατίνη δεν ενεργοποιούσαν άμεσα τους VDRs.¹⁸ Ωστόσο, η συγκεκριμένη μελέτη δεν απέκλεισε την πιθανότητα, της *in vivo* μετατροπής των στατινών σε μεταβολίτες οι οποίοι θα μπορούσαν να ενεργοποιούν τους VDRs.¹⁸ Αντίθετα, μια άλλη μελέτη έδειξε ότι η σιμβαστατίνη στις συνήθεις θεραπευτικές δόσεις και η λοβαστατίνη σε υψηλότερες δόσεις είχαν την ιδιότητα να ασκούν άμεση διεγερτική επίδραση στους VDRs, ενώ η ατορβαστατίνη, η φλουβαστατίνη, η πραβαστατίνη και η ροσουβαστατίνη δεν φάνηκε να έχουν κάποια σημαντική επίδραση.¹⁹

Οι μετέπειτα έρευνες επικεντρώθηκαν στην παρατήρηση ότι, αντίθετα από την αρχική ανησυχία που υπήρχε ότι οι στατίνες μπορεί να παρεμπόδιζαν τη σύνθεση των στεροειδών συμπεριλαμβανομένης και της σύνθεσης της VitD,²⁰ η χορήγηση στατινών συσχετίστηκε με αυξήσεις των επιπέδων της 25(OH)VitD στον ορό, όπως περιγράφηκε παραπάνω. Μέχρι σήμερα έχουν

προταθεί μερικοί πιθανοί μηχανισμοί για την ερμηνεία της παρατηρούμενης αύξησης των επιπέδων της 25(OH)VitD στον ορό που σχετίζεται με τη χορήγηση στατινών. Κάποιοι ερευνητές θεώρησαν ότι η αύξηση της 25(OH)VitD στον ορό πιθανόν οφείλεται στον ανταγωνισμό στο κοινό μονοπάτι καταβολισμού της VitD και των στατινών. Συγκεκριμένα, η VitD καταβολίζεται στο ήπαρ και στο έντερο από το ένζυμο CYP3A4,²¹ το οποίο επιπρόσθετα συμμετέχει στον μεταβολισμό των στατινών μαζί με το ένζυμο CYP3A5.¹⁴ Ωστόσο, αυξήσεις της 25(OH)VitD στον ορό έχουν παρατηρηθεί και με τη θεραπεία με ροσουβαστατίνη, στον μεταβολισμό της οποίας δεν συμμετέχει το ένζυμο CYP3A4. Ένας άλλος μηχανισμός είναι η αναστολή του ενζύμου HMG-CoA αναγωγή από τις στατίνες, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της 7-δεϋδροχοληστερόλης, που είναι το κοινό πρόδρομο μόριο για τη σύνθεση τόσο της χοληστερόλης, όσο και της 25(OH)VitD.¹³ Το αποτέλεσμα είναι η ύπαρξη αυξημένου υποστρώματος για τη σύνθεση της 25(OH)VitD υπό την επίδραση της υπερύδους ακτινοβολίας (UVB) στο δέρμα και άρα η αύξηση της συγκέντρωσής της στο πλάσμα.

Ορισμένες μελέτες έδειξαν ότι οι περισσότερες στατίνες φαίνεται να προκαλούν μια σχετικά μικρή αύξηση των επιπέδων της 25(OH)VitD ορού²² σε σύγκριση με τη ροσουβαστατίνη^{14,15} (κάτι το οποίο ωστόσο δεν επιβεβαιώθηκε σε δική μας μελέτη),¹⁶ ενώ η φλουβαστατίνη δεν συσχετίστηκε με αύξηση της VitD.¹⁴ Οι προτεινόμενες εξηγήσεις που δίνονται για την πιθανόν καλύτερη δραστηριότητα της ροσουβαστατίνης στο να αυξάνει τα επίπεδα της 25(OH)VitD στον ορό σε σύγκριση με τις άλλες στατίνες είναι δύο: είτε η μεγαλύτερη αποτελεσματικότητά της, στην αναστολή της HMG-CoA αναγωγής, είτε η μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητά της, ως υδρόφιλη στατίνη (σε σχέση για παράδειγμα με τη λιπόφιλη φλουβαστατίνη), που οδηγεί σε έναν πιο αργό ρυθμό διάχυσής της διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών και αντίθετα σε μια πιο γρήγορη πρόσληψή της από το ήπαρ διαμέσου ενεργών πρωτεϊνών-μεταφορέων.^{14,23} Συνολικά φαίνεται ότι οι διαφορές που υπάρχουν στη βιοδιαθεσιμότητα και τον τρόπο ηπατικής πρόσληψης μεταξύ των λιπόφιλων (π.χ. λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη κ.λπ.) και των υδρόφιλων στατινών (π.χ. πραβαστατίνη και ροσουβαστατίνη) πιθανόν είναι υπεύθυνες για την ποικίλλουσα επίδρασή τους στον μεταβολισμό της VitD.^{14,24}

3. Άλλα υπολιπιδαιμικά φάρμακα και βιταμίνη D

Η επίδραση άλλων υπολιπιδαιμικών φαρμάκων στον μεταβολισμό της VitD έχει μελετηθεί ελάχιστα στη βιβλιογραφία. Η ομάδα μας μελέτησε για πρώτη φορά την επίδραση στα επίπεδα της 25(OH)VitD στον ορό της χορήγησης είτε μονοθεραπείας με ροσουβαστατίνη 40 mg/ημέρα (n=22), είτε συνδυαστικής θεραπείας με ροσουβαστατίνη 10 mg/ημέρα και φαινοφιμπράτη 200 mg/ημέρα (n=21) ή ροσουβαστατίνης 10 mg/ημέρα και ωμέγα-3 λιπαρών οξέων 2 g/ημέρα (n=17) για 3 μήνες σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία.¹⁶ Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η μονοθεραπεία με ροσουβαστατίνη συσχετίστηκε με 53% αύξηση της 25(OH)VitD [από 14,6 (1,0–38,0) σε 17,8 (5,3–49,6) ng/mL; P=0,000]. Η συνδυαστική θεραπεία με ροσουβαστατίνη και φαινοφιμπράτη ή ροσουβαστατίνη και ωμέγα-3 λιπαρά οξέα συσχετίστηκε με αυξήσεις κατά 64% [από 14,1 (1,0–48,0) σε 18,4 (6,7–52,4) ng/mL, P=0,001] και 61% [από 10,4 (6,6–38,4) σε 14,0 (9,6–37,6) ng/mL, P=0,04], αντίστοιχα. Οι ανωτέρω αυξήσεις στα επίπεδα της 25(OH)VitD μετά τη χορήγηση χαμηλής δόσης ροσουβαστατίνης με φαινοφιμπράτη ή ωμέγα-3 λιπαρά οξέα δεν διέφεραν σημαντικά σε σύγκριση με αυτή που παρατηρήθηκε στην ομάδα μονοθεραπείας με υψηλή δόση ροσουβαστατίνης. Ωστόσο, ο σχεδιασμός αυτής της μελέτης δεν μας επιτρέπει να ξεχωρίσουμε εάν η φαινοφιμπράτη ή τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα έχουν πιθανόν συνεργιστική επίδραση με τη ροσουβαστατίνη στην αύξηση της 25(OH)VitD ή εάν οι παρατηρούμενες αυξήσεις σχετίζονται μόνο με τη ροσουβαστατίνη ανεξάρτητα από τη δόση της. Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την πιθανή επίδραση των φιβρατών ή των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων στα επίπεδα της 25(OH)VitD στον ορό. Επομένως, δεν είναι δυνατόν να συμπεράνουμε εάν η φαινοφιμπράτη ή τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα σχετίζονται από μόνα τους με αύξηση των επιπέδων της 25(OH)VitD ή εάν η ροσουβαστατίνη ανεξάρτητα από τη δόση (δηλαδή στη συνήθη δόση των 10 mg και στη μέγιστη δόση των 40 mg) συσχετίζεται με παρόμοιες αυξήσεις της 25(OH)VitD στον ορό. Στη μελέτη δεν υπήρξαν ομάδες μονοθεραπείας με φαινοφιμπράτη ή ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, καθώς η χορήγηση στατινών είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της υπολιπιδαιμικής αγωγής.

Η εξετιμίμπη είναι ένας αναστολέας της απορρόφησης χοληστερόλης που χρησιμοποιείται κυρίως σε συνδυασμό με στατίνες. Η επίδρασή της στον μεταβολισμό της VitD δεν έχει μελετηθεί σε ανθρώπους. Ωστόσο, πειράματα σε ζώα δείχνουν ότι η εξετιμίμπη πιθανόν αποτελεί έναν ήπιο αναστολέα της εντερικής απορρό-

φησης της 25(OH)VitD.²⁵ Τα πειράματα αυτά βασίσθηκαν στην παρατήρηση ότι η υπολιπιδαιμική δράση της εξετιμίμης επιτυγχάνεται διαμέσου της αναστολής του Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) μεταφορέα χοληστερόλης, ο οποίος ωστόσο συμμετέχει και στην εντερική απορρόφηση της 25(OH)VitD.²⁵ Αυτά τα *in vitro* πειράματα έδειξαν ότι η εξετιμίμη ανέστειλε την πρόσληψη της 25(OH)VitD σε Caco-2 (human colon carcinoma) και HEK (human embryonic kidney) κύτταρα.²⁵ Επίσης, *in vivo* πειράματα πρόσληψης έδειξαν ότι η εξετιμίμη μείωσε την περιεκτικότητα σε 25(OH)VitD εντερικών ιστοτεμαχίων πειραματοζώων, αλλά αυτές οι διαφορές δεν ήταν σημαντικές.²⁵ Παρόμοια, μια προηγούμενη μελέτη σε αρουραίους έδειξε ότι η απορρόφηση της VitD ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της εξετιμίμης, αλλά η διαφορά παρέμεινε μη σημαντική.²⁶ Επομένως, η συμμετοχή των μεταφορέων NPC1L1 στην απορρόφηση της 25(OH)VitD *in vivo* είναι πιθανά μικρή.²⁵ Εξάλλου, η συνεισφορά της εντερικής απορρόφησης στα επίπεδα της VitD ορού στον άνθρωπο, όταν δεν λαμβάνονται συμπληρώματα διατροφής, είναι μικρή δεδομένου ότι το 80–90% της VitD προέρχεται από ενδογενή παραγωγή της στο δέρμα.¹ Μια πρόσφατη κλινική μελέτη έδειξε την ύπαρξη μιας αρνητικής αλλά μη σημαντικής επίδρασης στην οστική πυκνότητα με τη χορήγηση εξετιμίμης για ένα έτος.²⁷

Πρόσφατα συγκρίναμε την επίδραση της χορήγησης συνδυασμού σιμβαστατίνης/εξετιμίμης (10/10 mg/ημέρα) (n=25) με τη χορήγηση σιμβαστατίνης (40 mg/ημέρα) (n=25) για 3 μήνες στα επίπεδα της 25(OH)VitD σε ασθενείς με πρωτοπαθή δυσλιπιδαιμία. Η μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση σιμβαστατίνης/εξετιμίμης 10/10 mg συσχετίστηκε με μια αύξηση κατά 36,7% της 25(OH)VitD στον ορό (από 6,8 σε 9,3 ng/mL, P=0,000), ενώ η χορήγηση σιμβαστατίνης 40 mg συσχετίστηκε με αύξηση κατά 79,1% (από 6,7 σε 12,0 ng/mL, P=0,008).¹² Η αύξηση της 25(OH)VitD στην ομάδα της σιμβαστατίνης 40 mg ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε σύγκριση με εκείνη της ομάδας σιμβαστατίνης/εξετιμίμης 10/10 mg (P=0,04), ενώ και στις δύο ομάδες παρατηρήθηκαν παρόμοιες μειώσεις της LDL-χοληστερόλης. Επομένως, για τον ίδιο βαθμό μείωσης της LDL-χοληστερόλης η χορήγηση σιμβαστατίνης 40 mg συσχετίστηκε με μια υπερδιπλάσια αύξηση της 25(OH)VitD σε σύγκριση με τη χορήγηση σιμβαστατίνης/εξετιμίμης 10/10 mg.¹² Αυτή η διαφορά μπορεί να αποδοθεί είτε σε μια δόσο-εξαρτώμενη επίδραση της σιμβαστατίνης στην αύξηση των επιπέδων της 25(OH)VitD, είτε σε μείωση της εντερικής απορρόφησης της VitD εξαιτίας της εξετιμίμης. Ωστόσο, δεν έχει διευκρινισθεί εάν υπάρχει δόσο-

εξαρτώμενη επίδραση των στατινών στα επίπεδα της 25(OH)VitD, καθώς και ποια η επίδραση της εξετιμίμης ως μονοθεραπεία στα επίπεδα της 25(OH)VitD στον άνθρωπο. Μειονέκτημα αυτής της μελέτης αποτελεί το γεγονός ότι δεν συμπεριλήφθηκε ομάδα μονοθεραπείας με εξετιμίμη, δεδομένου ότι οι στατίνες είναι τα πρώτης γραμμής υπολιπιδαιμικά φάρμακα. Επιπρόσθετα, δεν υπήρξε ομάδα σιμβαστατίνης σε χαμηλή δόση 10 mg, δεδομένου ότι οι ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές προτείνουν μείωση τουλάχιστον κατά 40% της LDL-χοληστερόλης, η οποία επιτυγχάνεται με 40 mg σιμβαστατίνης.

4. Σημασία της αύξησης της βιταμίνης D που σχετίζεται με τη χορήγηση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων

Η αύξηση της 25(OH)VitD που έχει παρατηρηθεί με τη χορήγηση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων μπορεί να είναι κλινικά σημαντική, δεδομένου ότι τα χαμηλά επίπεδα της 25(OH)VitD έχουν συσχετισθεί με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων.^{6,28} Αποτελέσματα από μεγάλες μελέτες δείχνουν ότι η ανεπάρκεια 25(OH)VitD (<15 ng/mL) συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου.²⁹ Επιπρόσθετα, η ανεπάρκεια VitD φαίνεται να έχει αρνητική συσχέτιση με την επιβίωση, ενώ η χορήγηση διατροφικών συμπληρωμάτων πιθανόν μειώνει την καρδιαγγειακή αλλά και τη θνησιμότητα από κάθε αιτία.^{30,31} Ωστόσο, μια πολύ πρόσφατη μελέτη έθεσε υπό αμφισβήτηση την αναφερόμενη συσχέτιση των χαμηλών επιπέδων της VitD με την ολική θνησιμότητα.³² Αυτή η μελέτη έδειξε ότι η οικογενειακή μακροζωία συσχετιζόταν με χαμηλότερα επίπεδα VitD και με μικρότερη συχνότητα της παραλλαγής του αλληλικού γονιδίου CYP2R1, το οποίο σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα VitD.³²

Εκτός από την πιθανή επίδραση στους κλασικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου (όπως είναι η υπέρταση, η αθηρογόνοσ δυσλιπιδαιμία, η διαταραχή ανοχής γλυκόζης και η κεντρική παχυσαρκία),¹ η VitD μπορεί να επηρεάσει την καρδιακή λειτουργία και την αθηροσκλήρωση διαμέσου πολλαπλών μηχανισμών. Για παράδειγμα, η ανεπάρκεια βιταμίνης D έχει συσχετισθεί με αυξημένη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης,³³ με τον αγγειακό τόνο, την καρδιακή συσταλτικότητα, τη συγκέντρωση του κολλαγόνου στα καρδιακά κύτταρα και την ωρίμανση του καρδιακού ιστού,³⁴ και έχει άμεση επίδραση στην αποτιτάνωση και τον πολλαπλασιασμό των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων.³⁵ Επιπρόσθετα,

η υποβιταμίνωση D έχει συσχετισθεί με την παρουσία χρόνιας υποξείας φλεγμονής και την ενεργοποίηση του παράγοντα NF-κΒ³⁶ με αποτέλεσμα την ευόδωση της δημιουργίας των αφρωδών κυττάρων³⁷ διαμέσου της οποίας πιθανόν συμβάλλει στην εξέλιξη των αθηροσκληρωτικών βλαβών. Ενδιαφέροντα είναι τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μελέτης που βασίσθηκε σε δεδομένα της μελέτης NHANES 2001–2006. Αυτή η μελέτη έδειξε μια αντίστροφη συσχέτιση των επιπέδων της VitD με τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) σε ασυμπτωματικούς ενήλικες με επίπεδα 25(OH)VitD <21 ng/mL. Ωστόσο, η σχέση αυτή έγινε θετική όταν τα επίπεδα της 25(OH)VitD ήταν >21 ng/mL, ενώ περαιτέρω αύξησή τους σχετιζόταν με αύξηση παρά με μείωση των επιπέδων της CRP. Συνεπώς, επίπεδα VitD πάνω από τη διάμεσο τιμή του πληθυσμού (21 ng/mL) πιθανόν να ασκούν προφλεγμονώδεις δράσεις, ενώ η υποκατάσταση βιταμίνης D μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της φλεγμονής μόνο στα άτομα με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D.³⁸ Μάλιστα, μια πολύ πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι πιθανόν υπάρχει μια αντίστροφη γραμμική συσχέτιση των επιπέδων της VitD από 8 ως 24 ng/mL με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, ενώ για υψηλότερα επίπεδα φαίνεται πως υπάρχει ένα φαινόμενο τιμής-κτωφλίου (threshold effect).³⁹

Σε μια μελέτη δείξαμε ότι σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, τα χαμηλά επίπεδα της 25(OH)VitD συσχετιζόνταν αντίστροφα με τα επίπεδα των ιδιαίτερα αθηρογόνων μικρών πυκνών LDL-C σωματιδίων (sdLDL-C), αλλά όχι με την ενεργότητα της φωσφολιπάσης A2 που συσχετίζεται με τις λιποπρωτεΐνες (Lp-PLA2) ή με την υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (hsCRP).⁴⁰ Επιπρόσθετα, η χορήγηση 25(OH)VitD (2000 IU/ημέρα) σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο συσχετίζεται με μείωση των επιπέδων των 8-ισοπροστανίων (8-iso-PGF2a) στα ούρα, που αποτελούν δείκτη του οξειδωτικού στρες (αδημοσίευτα δεδομένα). Συγκεκριμένα, στην ομάδα ελέγχου τα 8-iso-PGF2a ούρων μειώθηκαν μη σημαντικά κατά 2,7% [από 40,3 (10,8–99,3) σε 39,2 (13,3–120,1) ng/mmol creatinine], ενώ στην ομάδα χορήγησης VitD μειώθηκαν κατά 21,2% [από 48,6 (22,8–137,1) σε 38,3 (13,3–120,1) ng/mmol creatinine, P=0,015]. Η αύξηση των επιπέδων της 25(OH)VitD και η μείωση των 8-iso-PGF2a διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων (P=0,005 και P=0,04, αντίστοιχα).

Η αύξηση των επιπέδων της 25(OH)VitD μετά από τη χορήγηση στατινών ή και άλλων υπολιπιδαιμικών φαρμάκων ή συνδυασμού τους πιθανόν αποτελεί μια νέα πλειοτροπική δράση αυτών των φαρμάκων. Η κλινική σημασία της αύξησης των επιπέδων της VitD παραμένει

άγνωστη. Σε εξέλιξη βρίσκεται η μελέτη Vitamin D and Omega-3 Trial (VITAL), μία 5 ετούς διάρκειας, τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που περιλαμβάνει 20.000 υγιείς ανθρώπους στις ΗΠΑ, η οποία εξετάζει εάν η χορήγηση VitD (2.000 IU/ημέρα) με ή χωρίς τη χορήγηση ωμέγα-3 λιπαρών οξέων ελαττώνει την εμφάνιση της καρδιαγγειακής νόσου και του καρκίνου. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης αναμένονται με μεγάλο ενδιαφέρον.

5. Συμπεράσματα

Η αύξηση των επιπέδων της 25(OH)VitD στον ορό μετά τη χορήγηση στατινών μπορεί να χαρακτηριστεί ως μια νέα πλειοτροπική δράση αυτής της ομάδας φαρμάκων. Ωστόσο, δεν είναι γνωστή η επίδραση των διαφορετικών στατινών στην αύξηση των επιπέδων της 25(OH)VitD, ο μηχανισμός με τον οποίο συντελείται αυτή η αύξηση, ούτε και η τυχόν ύπαρξη δοσο-εξαρτώμενης συσχέτισης. Η επίδραση των άλλων υπολιπιδαιμικών φαρμάκων, όπως οι φιμπράτες, τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, η εξετιμίμπη ή το νικοτινικό οξύ στον μεταβολισμό της VitD παραμένει άγνωστη. Η εξετιμίμπη πιθανόν συσχετίζεται με μια μέτρια μείωση της εντερικής απορρόφησης της 25(OH)VitD. Ωστόσο, η επίδραση αυτή δεν θεωρείται ικανή να επηρεάσει σημαντικά τα επίπεδα της 25(OH)VitD στον άνθρωπο, αφού η πλειοψηφία της απαιτούμενης VitD παράγεται ενδογενώς στο δέρμα.

Η αύξηση της 25(OH)VitD που σχετίζεται με τη χορήγηση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων πιθανόν συσχετίζεται με τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Μεγάλες, ειδικά σχεδιασμένες μελέτες πρέπει να γίνουν προκειμένου να μελετηθεί η επίδραση όλων των υπολιπιδαιμικών φαρμάκων στα επίπεδα της VitD.

Βιβλιογραφία

1. Makariou S, Liberopoulos EN, Elisaf M, Challa A. Novel roles of vitamin D in disease: what is new in 2011? *Eur J Intern Med* 2011, 22:355–362
2. Florentin M, Elisaf MS, Mikhailidis DP, Liberopoulos EN. Vitamin D and metabolic syndrome: is there a link? *Curr Pharm Des* 2011, 16:3417–3434
3. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995, 333:1301–1307
4. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994, 344:1383–1389
5. Shaw SM, Fildes JE, Yonan N, Williams SG. Pleiotropic effects and cholesterol-lowering therapy. *Cardiology* 2009, 112:4–12

6. Baz-Hecht M, Goldfine AB. The impact of vitamin D deficiency on diabetes and cardiovascular risk. *Curr Opin Endocrinol Diab Obes* 2010, 17:113–139
7. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004, 109:39–43
8. Hatzigeorgiou C and Jackson JL. Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors and osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005, 16:990–998
9. Wilczek H, Sobra J, Justova V et al. (Iatropathogenic effect of Mevacor on vitamin D metabolism). *Cas Lek Cesk* 1989, 128:1254–1256
10. Wilczek H, Sobra J, Ceska R et al. Monitoring plasma levels of vitamin D metabolites in simvastatin (Zocor) therapy in patients with familial hypercholesterolemia. *Cas Lek Cesk* 1994, 133:727–729
11. Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Mosekilde L. Simvastatin does not affect vitamin D status, but low vitamin D levels are associated with dyslipidemia: results from a randomised, controlled trial. *Int J Endocrinol* 2010, 95:71–74
12. Liberopoulos EN, Makariou SE, Moutzouri E et al. Effect of simvastatin/ezetimibe 10/10 mg versus simvastatin 40 mg on serum vitamin D levels. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2012 (in press)
13. Perez-Castrillon JL, Vega G, Abad L et al. Effects of atorvastatin on vitamin D levels in patients with acute ischemic heart disease. *Am J Cardiol* 2007, 99:903–905
14. Ertugrul DT, Yavuz B, Cil H et al. STATIN-D Study: Comparison of the influences of rosuvastatin and fluvastatin treatment on the levels of 25 hydroxyvitamin D. *Cardiovasc Ther* 2011, 29:146–152
15. Yavuz B, Ertugrul DT, Cil H et al. Increased levels of 25 hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D after rosuvastatin treatment: a novel pleiotropic effect of statins? *Cardiovasc Drugs Ther* 2009, 23:295–299
16. Makariou SE, Liberopoulos EN, Agouridis AP et al. Effect of Rosuvastatin Monotherapy and in Combination With Fenofibrate or Omega-3 Fatty Acids on Serum Vitamin D Levels. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. Published online Mar 19 2012; DOI: 10.1177/1074248412439470
17. Grimes DS. Are statins analogues of vitamin D? *Lancet* 2006, 368:83–86
18. Wu-Wong JR, Nakane M, Ma J, Ju TR. Statins do not directly activate vitamin D receptor. *J Thromb Haemost* 2007, 5:415–416
19. Marshall TG. Are statins analogues of vitamin D? *Lancet* 2006, 368:1234 author reply 35
20. Dobs AS, Levine MA, Margolis S. Effects of pravastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, on vitamin D synthesis in man. *Metabolism* 1991, 40:524–528
21. Xu Y, Hashizume T, Shuhart MC et al. Intestinal and hepatic CYP3A4 catalyze hydroxylation of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D(3): implications for drug-induced osteomalacia. *Mol Pharmacol* 2006, 69:56–65
22. Aloia JF, Li-Ng M, Pollack S. Statins and vitamin D. *Am J Cardiol* 2007, 100:1329
23. Frishman WH, Horn J. Statin-drug interactions: not a class effect. *Cardiol Rev* 2008, 16:205–212
24. Bhattacharyya S, Bhattacharyya K, Maitra A. Possible mechanisms of interaction between statins and vitamin D. *Qjm* 2012, 105:487–491
25. Reboul E, Goncalves A, Comera C et al. Vitamin D intestinal absorption is not a simple passive diffusion: evidences for involvement of cholesterol transporters. *Mol Nutr Food Res* 2011, 55:691–702
26. van Heek M, Farley C, Compton DS et al. Ezetimibe potently inhibits cholesterol absorption but does not affect acute hepatic or intestinal cholesterol synthesis in rats. *Br J Pharmacol* 2003, 138:1459–1464
27. Sertbas Y, Ersoy U, Ayter M et al. Ezetimibe effect on bone mineral density and markers of bone formation and resorption. *J Investig Med* 2010, 58:295–297
28. Kendrick J, Targher G, Smits G et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2009, 205:255–260
29. Grandi NC, Breitling LP, Brenner H. Vitamin D and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Prev Med* 2010, 51:228–233
30. Autier P and Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007, 167:1730–1737
31. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008, 168:1629–1637
32. Noordam R, de Craen AJ, Pedram P et al. Levels of 25-hydroxyvitamin D in familial longevity: the Leiden Longevity Study. *Cmaj* 2012, DOI:10.1503/cmaj.120233
33. Milliez P, Girerd X, Plouin PF et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005, 45:1243–1248
34. Achinger SG, Ayus JC. The role of vitamin D in left ventricular hypertrophy and cardiac function. *Kidney Int Suppl* 2005, 95:37–42
35. Cardus A, Parisi E, Gallego C. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 stimulates vascular smooth muscle cell proliferation through a VEGF-mediated pathway. *Kidney Int* 2006, 69:1377–1384
36. Cohen-Lahav M, Shany S, Tobvin D. Vitamin D decreases NF κ B activity by increasing IkappaB α levels. *Nephrol Dial Transplant* 2006, 21:889–897
37. Cohen-Lahav M, Douvdevani A, Chaimovitz C, Shany S. The anti-inflammatory activity of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in macrophages. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007, 103:558–562
38. Amer M, Qayyum R. Relation between serum 25-hydroxyvitamin D and C-reactive protein in asymptomatic adults (from the continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2006). *Am J Cardiol* 2012, 109:226–230
39. Wang L, Song Y, Manson JE et al. Circulating 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012, DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.112.967604
40. Makariou S, Liberopoulos E, Florentin M et al. The relationship of vitamin D with non-traditional risk factors for cardiovascular disease in subjects with metabolic syndrome. *Arch Med Sci* 2012, 8:437–443

Ημερομηνία Υποβολής 06/12/2012
 Ημερομηνία Έγκρισης 18/02/2013