



Editorial

Estatinas y osteoporosis: una promesa latente

Statins and osteoporosis: A latent promise

Elda Leonor Pacheco-Pantoja* y Jose Alvarez-Nemegyei

Escuela de Medicina, Universidad Anahuac Mayab, Mérida, México



El uso clínico de las estatinas como herramientas terapéuticas para la osteoporosis no ha alcanzado aún la categoría de evidencia científica sólida, a pesar de que han pasado casi 15 años desde la aparición de las primeras evidencias experimentales sobre el efecto de esta clase de fármacos sobre el metabolismo óseo, específicamente sobre la estimulación de la formación de «hueso nuevo». Las estatinas son un grupo de compuestos inhibidores competitivos por la hidroxil-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA) reductasa y que por ello han sido utilizados ampliamente para el tratamiento de la hipercolesterolemia.

La primera evidencia experimental en un modelo animal del efecto osteomodulador de las estatinas fue reportada por Mundy et al.¹, quienes demostraron que el tratamiento con lovastatina, simvastatina, fluvastatina y mevastatina resultó en incremento significativo (hasta 2-3 veces comparado con los controles) en los índices y los marcadores de formación de hueso, y que el efecto de las estatinas era comparable con el inducido por el tratamiento con proteína morfogenética ósea-2 (BMP-2) y el factor de crecimiento fibroblástico, los cuales son conocidos estimulantes del metabolismo óseo². Otros estudios, realizados en modelos animales, replicaron los efectos de las estatinas como estimulantes de la formación ósea. Sin embargo, la aplicación de este conocimiento al tratamiento de las osteopatías metabólicas en humanos no ha podido encontrar sustento sólido, ya que los estudios sobre el tópico realizados en humanos han mostrado resultados contradictorios.

El potencial efecto positivo de las estatinas sobre la formación ósea se puede explicar a partir de 3 mecanismos: a) la promoción de la osteogénesis; b) la supresión de la apoptosis de los osteoblastos, y c) la inhibición de la osteoclastogénesis³.

La promoción de la osteogénesis parece estar ligada a los mecanismos de prenilación como modificación postraduccional necesaria de ciertas proteínas clave de algunas cascadas de señalización. La enzima HMG-CoA reductasa cataliza la síntesis de mevalonato, el cual es un paso limitante para las reacciones de formación de los isoprenoides farnesil y geranil pirofosfato, que son

los primeros pasos para la síntesis de colesterol. El efecto principal de las estatinas radica en una disminución de la actividad catalítica de la HMG-CoA reductasa, de la transformación de HMG-CoA hacia mevalonato y, finalmente, de la formación de farnesil y geranil-pirofosfato. Estos compuestos son esenciales para la prenilación de proteínas pequeñas de unión al guanosina trifosfato (proteínas G monoméricas)⁴, las cuales requieren de prenilación para su activación y anclaje a las membranas celulares, lo cual finaliza en una serie de eventos de transducción de señales. Un ejemplo de estas proteínas G monoméricas preniladas es Rho, que ha evidenciado tener un papel antiosteogénico. Existe evidencia de que Rho y su proteína blanco, la Rho-cinasa, tienen un efecto negativo en la formación ósea⁵ y su inhibición promueve la diferenciación osteoblástica⁶. Adicionalmente, se ha demostrado que la pitavastatina incrementa la formación ósea al inhibir la prenilación y, por lo tanto, la acción de Rho y Rho-cinasa, además de que aumenta la expresión de ARNm de BMP-2 y osteocalcina⁵. Algunos estudios demostraron que la lovastatina a altas concentraciones séricas (10-50 uM) inhibe la prenilación de Ras, Rho y Rap. Aunque el efecto sobre estas proteínas no se observa con las concentraciones alcanzadas utilizando dosis terapéuticas hipolipemiantes (0,05-0,5 uM)⁷, existen evidencias indicativas de que estas concentraciones tendrían algún efecto positivo sobre la cascada de señalización corriente abajo compuesta por las moléculas Akt y ERK, las cuales se encuentran implicadas en la estimulación de la osteogénesis⁸.

En cuanto al segundo mecanismo propuesto, la supresión de la apoptosis osteoblástica mediada por estatinas, se ha descrito cierto grado de inhibición apoptótica modulado por pitavastatina, mevastatina y simvastatina, el cual es explicable por el aumento de la expresión de la proteína Smad3 («mothers against decapentaplegic homolog 3») ⁹. Las proteínas Smad3 son transductores de señales y moduladores transcripcionales activados por el factor de crecimiento transformante beta, el cual ejerce un papel crítico en la formación ósea¹⁰. Adicionalmente, se ha demostrado inhibición de la apoptosis osteoblástica mediada por simvastatina en cultivos de la línea celular murina osteoblástica MC3T3-E1 en una forma dependiente de la dosis¹¹.

Finalmente, la supresión de la osteoclastogénesis promovida por las estatinas parece tener conexión con la vía de señalización de la osteoprotegerina (OPG), que es ligando del receptor activador para

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: elda.pacheco@anahuac.mx, pacheco.elda@gmail.com
(E.L. Pacheco-Pantoja).

el factor nuclear κ B (RANK-L) y el receptor activador para el factor nuclear κ B (RANK). Un estudio *in vitro* demostró que la mevastatina y la simvastatina incrementaron la expresión del ARNm de OPG y causaron disminución de la expresión del correspondiente transcrito de RANK-L en cultivos de células primarias provenientes de explantes óseos de ratón¹². Aunado a lo anterior, se ha indicado que la inhibición de la función osteoclastica por las estatinas podría explicarse por el efecto exhibido por la simvastatina sobre la inducción de la expresión del receptor de estrógeno alfa en el tejido óseo de ratas ovariectomizadas y su efecto en la restauración de la pérdida ósea¹³, ya que este receptor desempeña un papel importante en la inhibición de la osteoclastogénesis. Otra explicación plausible para la inhibición de la osteoclastogénesis mediada por estatinas se expone en términos de interferencia en la formación del citoesqueleto osteoclastico, debido a la deficiente prenilación de las proteínas requeridas para esta función celular¹⁴.

La discordancia de los resultados sobre el efecto osteomodulador de las estatinas en humanos puede explicarse por la extrema heterogeneidad y las deficiencias metodológicas, tanto en el diseño, como en las medidas de resultados y el tipo de análisis identificables en los reportes clínicos dedicados al tópico. La mayoría de los estudios han sido de tipo transversal y/u observacionales, o se han basado en análisis secundarios *post hoc* de los datos. Los estudios motivados por la publicación de Mundy et al.¹ han sido, en su mayoría, con pacientes hipercolesterolémicos en los cuales las medidas de desenlace fueron la densidad mineral ósea (DMO)¹⁵⁻¹⁹, los indicadores bioquímicos de remodelación ósea, como la fosfatasa alcalina, los propéptidos amino-terminal del colágeno tipo 1, los telopéptidos carboxi-terminales del colágeno²⁰⁻²⁴; o bien combinaciones de DMO e indicadores bioquímicos²⁵⁻²⁷. Los pocos estudios clínicos que usaron la reducción del riesgo de fracturas como medida desenlace muestran resultados contradictorios, que varían desde ausencia de efecto²⁸⁻³¹ hasta reducción importante del riesgo de fracturas³²⁻³⁴.

Además de los aspectos metodológicos, hay aspectos específicos que podrían explicar, de manera adicional, la discordancia en los resultados sobre el efecto clínico osteomodulador de las estatinas en humanos.

Las dosis de estatinas usadas en la práctica clínica para el control de la hipercolesterolemia no exhiben un efecto sobre la estimulación en la formación ósea, ya que las dosis usadas y las concentraciones alcanzadas fueron mucho mayores en los estudios sobre modelos experimentales que reportaron efectos benéficos sobre la formación ósea en comparación con las utilizadas en los estudios clínicos en humanos^{1,35,36}.

De manera adicional, el tipo de estatina utilizada es un factor confusor a considerar, ya que el nivel de lipofiliencia, polaridad y avidez ósea de los diversos compuestos de la clase puede redundar en un efecto osteomodulador diferencial. Las estatinas lipofílicas parecen ser más efectivas para la formación ósea que aquellas de naturaleza hidrofílica, ya que, aparentemente, las primeras estimulan la transcripción de BMP-2, mientras que las segundas no han exhibido esta acción²⁷.

Otro factor confusor al respecto radicaría en la hepatoespecificidad de las estatinas. Si se toma en cuenta el efecto de primer paso, la distribución de las estatinas hacia el microambiente óseo podría ser mucho menor de lo esperado. Esto explicaría la necesidad de dosis y concentraciones mayores para la osteomodulación en comparación con las requeridas para el tratamiento de la hipercolesterolemia, ya que solo el 5% del fármaco ingerido alcanza la circulación sistémica después de su acción hipolipidemiante a nivel hepático³⁷.

En conclusión, hay una serie de evidencias provenientes desde la ciencia básica y la investigación clínica que indican que el uso de las estatinas podrían ser tratamientos efectivos para la osteoporosis. No obstante, se requiere todavía que este interrogante sea contestado mediante estudios realizados con diseños

experimentales adecuados, medidas de resultados relevantes y análisis adecuados, además de control de los confusores técnicos y metodológicos actualmente identificados. Estas acciones de investigación sobre el tópico seguramente descartarán la hipótesis de efectividad potencial o, venturosamente, rescatarán de la latencia la promesa dormida desde hace 3 lustros.

Bibliografía

- 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;286:1946–9.
- Marie PJ, Debais F, Haÿ E. Regulation of human cranial osteoblast phenotype by FGF-2, FGFR-2 and BMP-2 signaling. *Histol Histopathol*. 2002;17:877–85.
- Zhang Y, Bradley AD, Wang D, Reinhardt RA. Statins, bone metabolism and treatment of bone catabolic diseases. *Pharmacol Res*. 2014; published online ahead of print Jan 7; <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2013.12.009>
- Zhang FL, Casey PJ. Protein prenylation: Molecular mechanisms and functional consequences. *Annu Rev Biochem*. 1996;65:241–69.
- Ohnaka K, Shimoda S, Nawata H, Shimokawa H, Kaibuchi K, Iwamoto Y, et al. Pitavastatin enhanced BMP-2 and osteocalcin expression by inhibition of Rho-associated kinase in human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;287:337–42.
- Yoshihara H, Yoshioka K, Nakase T, Itoh K. Stimulation of ectopic bone formation in response to BMP-2 by Rho kinase inhibitor: A pilot study. *Clin Orthop Relat Res*. 2009;467:3087–95.
- Cho KJ, Hill MM, Chigurupati S, Du G, Parton RG, Hancock JF. Therapeutic levels of the hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor lovastatin activate Ras signaling via phospholipase D2. *Mol Cell Biol*. 2011;31:1110–20.
- Tsai KS, Kao SY, Wang CY, Wang YJ, Wang JP, Hung SC. Type I collagen promotes proliferation and osteogenesis of human mesenchymal stem cells via activation of ERK and Akt pathways. *J Biomed Mater Res A*. 2010;94:673–82.
- Kaji H, Naito J, Inoue Y, Sowa H, Sugimoto T, Chihara K. Statin suppresses apoptosis in osteoblastic cells: Role of transforming growth factor-beta-Smad3 pathway. *Horm Metab Res*. 2008;40:746–51.
- Lagna G, Hata A, Hemmati-Brivanlou A, Massagué J. Partnership between DPC4 and SMAD proteins in TGF-beta signalling pathways. *Nature*. 1996;383:832–6.
- Yang YM, Huang WD, Xie QM, Xu ZR, Zhao QJ, Wu XM, et al. Simvastatin attenuates TNF-alpha-induced growth inhibition and apoptosis in murine osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Inflamm Res*. 2010;59:151–7.
- Kaji H, Kanatani M, Sugimoto T, Chihara K. Statins modulate the levels of osteoprotegerin/receptor activator of NFkappaB ligand mRNA in mouse bone-cell cultures. *Horm Metab Res*. 2005;37:589–92.
- Li X, Song QS, Wang JY, Leng HJ, Chen ZQ, Liu ZJ, et al. Simvastatin induces estrogen receptor-alpha expression in bone, restores bone loss, and decreases ER? Expression and uterine wet weight in ovariectomized rats. *J Bone Miner Metab*. 2011;29:396–403.
- Woo JT, Kasai S, Stern PH, Nagai K. Compactin suppresses bone resorption by inhibiting the fusion of pre-fusion osteoclasts and disrupting the actin ring in osteoclasts. *J Bone Miner Res*. 2000;15:650–62.
- Chung YS, Lee MD, Lee SK, Kim HM, Fitzpatrick LA. HMG-CoA reductase inhibitors increase BMD in type 2 diabetes mellitus patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1137–42.
- Lupattelli G, Scarponi AM, Vaudo G, Siepi D, Roscini AR, Gemelli F, et al. Simvastatin increases bone mineral density in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Metabolism*. 2004;53:744–8.
- Kano K, Nishikura K, Yamada Y, Arisaka O. No effect of fluvastatin on the bone mineral density of children with minimal change glomerulonephritis and some focal mesangial cell proliferation, other than an ameliorating effect on their proteinuria. *Clin Nephrol*. 2005;63:74–9.
- Tanriverdi HA, Barut A, Sarikaya S. Statins have additive effects to vertebral bone mineral density in combination with risedronate in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;120:63–8.
- Hernández JL, Olmos JM, Romáña G, Martínez J, Castillo J, Yezerska I, et al. Bone mineral density in statin users: A population-based analysis from a Spanish cohort. *J Bone Miner Metab*. 2014;32:184–91.
- Chan MH, Mak TW, Chiu RW, Chow CC, Chan IH, Lam CW. Simvastatin increases serum osteocalcin concentration in patients treated for hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4556–9.
- Bjarnason NH, Riis BJ, Christiansen C. The effect of fluvastatin on parameters of bone remodeling. *Osteoporos Int*. 2001;12:380–4.
- Rosenson RS, Tangney CC, Langman CB, Parker TS, Levine DM, Gordon BR. Short-term reduction in bone markers with high-dose simvastatin. *Osteoporos Int*. 2005;16:1272–6.
- Majima T, Komatsu Y, Fukao A, Ninomiya K, Matsumura T, Nakao K. Short-term effects of atorvastatin on bone turnover in male patients with hypercholesterolemia. *Endocr J*. 2007;54:145–51.
- Majima T, Shimatsu A, Komatsu Y, Satoh N, Fukao A, Ninomiya K, et al. Short-term effects of pitavastatin on biochemical markers of bone turnover in patients with hypercholesterolemia. *Intern Med*. 2007;46:1967–73.
- Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C, Pacini S, Campagna MS, Franci MB, et al. Effect of simvastatin treatment on bone mineral density and bone turnover in hypercholesterolemic postmenopausal women: A 1-year longitudinal study. *Bone*. 2003;32:427–33.

26. Svejda P, Soska V, Soucek M. The impact of statin therapy on bone density changes in postmenopausal women. *Vnitr Lek.* 2007;53:1064–70.
27. Chuengsamarn S, Rattanamongkoulgul S, Suwanwalaikorn S, Wattanasirichai-noon S, Kaufman L. Effects of statins vs. non-statin lipid-lowering therapy on bone formation and bone mineral density biomarkers in patients with hyperlipidemia. *Bone.* 2010;46:1011–5.
28. Reid IR, Hague W, Emberson J, Baker J, Tonkin A, Hunt D, 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;357:509–12.
29. Van Staa TP, Wegman S, de Vries F, Leufkens B, Cooper C. Use of statins and risk of fractures. *JAMA.* 2001;285:1850–5.
30. Sirola J, Sirola J, Honkanen R, Kröger H, Jurvelin JS, Mäenpää P, et al. Relation of statin use and bone loss: A prospective population-based cohort study in early postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2002;13:537–41.
31. LaCroix AZ, Cauley JA, Pettinger M, Hsia J, Bauer DC, McGowan J, 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;139:97–104.
32. Hatzigeorgiou C, Jackson JL. Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors and osteoporosis: A meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005;16:990–8.
33. Pasco JA, Kotowicz MA, Henry MJ, Sanders KM, Nicholson GC, GOS. Statin use, bone mineral density, and fracture risk: Geelong Osteoporosis Study. *Arch Intern Med.* 2002;162:537–40.
34. Bauer DC, Mundy GR, Jamal SA, Black DM, Cauley JA, Ensrud KE, et al. Use of statins and fracture: Results of 4 prospective studies and cumulative meta-analysis of observational studies and controlled trials. *Arch Intern Med.* 2004;164:146–52.
35. Galus R, Wlodarski P, Wlodarski K. Influence of fluvastatin on bone formation induced by demineralized bone matrix in mice. *Pharmacol Rep.* 2006;58:443–7.
36. Jadhav SB, Narayana Murthy PS, Singh MM, Jain GK. Distribution of lovastatin to bone and its effect on bone turnover in rats. *J Pharm Pharmacol.* 2006;58:1451–8.
37. Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41:343–70.