

Anna Braszak-Cymerman

**Ocena wpływu statyn na gęstość mineralną kości oraz wybrane markery obrotu
kostnego u kobiet z dyslipidemią**

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: prof. dr hab. n. med. Wiesław Bryl

Promotor pomocniczy: dr n. med. Marta Walczak



Kolegium Nauk Medycznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 2022

Składam serdecznie podziękowania:

*Promotorowi, Panu Profesorowi Wiesławowi Bryłowi, za
nieustanną pomoc, życzliwość, cenne wskazówki merytoryczne oraz
stwarzanie możliwości rozwoju naukowego.*

*Promotorowi pomocniczemu, Pani Doktor Marcie Walczak, za
poświęcony czas, pomoc w projektowaniu i prowadzeniu badania, w tym
w rekrutacji pacjentek oraz w przeprowadzaniu badań kontrolnych,
a także za wszystkie cenne uwagi, wsparcie i nieocenione wsparcie.*

*Mojej najdroższej rodzinie, a zwłaszcza mężowi Michałowi, Zosi,
Mamie Anecie i Tacie Andrzejowi, przede wszystkim za miłość i radość
dnia codziennego, ale także za ogrom pomocy i cierpliwość przy
prowadzeniu badania oraz pisaniu rozprawy.
Dla Mamy kieruję szczególne podziękowania za wnikliwe
sprawdzenie każdego zdania tej pracy oraz cenne uwagi.*

Spis treści

1. WSTĘP.....	9
1.1 WPROWADZENIE	9
1.2 DYSLIPIDEMIA	9
1.2.1. Stratyfikacja ryzyka sercowo-naczyniowego	9
1.2.2. Podział dyslipidemii	15
1.2.3. Epidemiologia	16
1.2.4. Leczenie	16
1.3 STATYNY	18
1.3.1. Atorwastatyna.....	20
1.3.2. Rosuwastatyna.....	21
1.3.3. Działania plejotropowe statyn.....	21
1.4 OSTEOPOROZA	23
1.4.1. Diagnostyka i leczenie osteoporozy.....	24
1.4.2 Markery obrotu kostnego	27
1.5. WPŁYW STATYN NA METABOLIZM KOSTNY.....	32
1.5.1. Wpływ statyn na syntezę kości	32
1.5.2 Wpływ statyn na resorpcję kości	33
1.5.3 Wpływ statyn na mikrostrukturę kości w modelach zwierzęcych.....	35
1.5.5 Wpływ statyn na markery obrotu kostnego i gęstość mineralną kości w modelach zwierzęcych	36
2. CELE PRACY	38
3. PACJENCI I METODY	39
3.1 GRUPA BADANA.....	39
3.2 METODOLOGIA	40
3.2.1. Badanie przedmiotowe	41
3.2.2. Badania laboratoryjne	43
3.2.3. Badanie densytometryczne	44
3.3 PRZEBIEG BADANIA.....	44
3.4 ANALIZA STATYSTYCZNA WYNIKÓW	46
4. WYNIKI.....	47
5. OMÓWIENIE WYNIKÓW	54
5.1 WPŁYW STATYN NA GĘSTOŚĆ MINERALNĄ KOŚCI	55
5.2 WPŁYW STATYN NA MARKERY OBROTU KOSTNEGO.....	60
5.3. MOŻLIWE DALSZE KIERUNKI BADAŃ.....	66
5.4 PODSUMOWANIE	68
6. WNIOSKI.....	70

7. OGRANICZENIA PRACY.....	71
8. STRESZCZENIE.....	72
9. SUMMARY	75
10. PIŚMIENNICTWO	78
11. SPIS TABEL I RYCIN.....	91
12. ANEKS.....	93

Wykaz skrótów stosowanych w tekście

AACE	Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologów Klinicznych (ang. <i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>)
ACS	ostry zespół wieńcowy (ang. <i>acute coronary syndrome</i>)
ALP	fosfataza zasadowa (ang. <i>alkaline phosphatase</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine transaminase</i>)
ASCVD	miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>atherosclerotic cardiovascular disease</i>)
AST	aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate transaminase</i>)
BALP	frakcja kostna fosfatazy alkalicznej (ang. <i>bone alkaline phosphatase</i>)
BMD	gęstość mineralna kości (ang. <i>bone mineral density</i>)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
BMP	białko morfogenetyczne kości (ang. <i>bone morphogenic protein</i>)
BMP-2	białko morfogenetyczne kości 2 (ang. <i>bone morphogenic protein 2</i>)
BP	ciśnienie tętnicze (ang. <i>blood pressure</i>)
BTMs	markery obrotu kostnego (ang. <i>bone turnover markers</i>)
Ca	wapń (ang. <i>calcium</i>)
CABG	pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. <i>coronary artery bypass grafting</i>)
Cbfa1	czynnik transkrypcyjny alfa 1 (ang. <i>core binding factor alpha 1</i>)
CKD	przewlekła choroba nerek (ang. <i>chronic kidney disease</i>)
Crea	kreatynina (ang. <i>creatinin</i>)
CRP	białko C – reaktywne (ang. <i>C-reactive protein</i>)
CSF-1	czynnik stymulujący tworzenie kolonii (ang. <i>colony stimulating factor 1</i>)
CT	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)
CTX-I	C-końcowy telopeptyd kolagenu typu I (ang. <i>C-terminal telopeptide of collagen type I</i>)
CV	współczynnik wariancji (ang. <i>coefficient of variance</i>)
CVD	choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>cardiovascular disease</i>)
DM	cukrzyca (ang. <i>diabetes mellitus</i>)
DXA	dwuwieżkowa absorpcjometria rentgenowska (ang. <i>axial dual-energy X-ray absorptiometry</i>)

eGFR	szacowane przesączanie kłębuszkowe (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i>)
ELISA	test immunoenzymatyczny (ang. <i>enzyme – linked immunosorbent assay</i>)
FGF-1	czynnik wzrostu fibroblastów 1 (ang. <i>fibroblast growth factor 1</i>)
FH	hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>familiar hypercholesterolemia</i>)
FRAX	kalkulator ryzyka złamania (ang. <i>fracture risk assessment tool</i>)
GH	hormon wzrostu (ang. <i>growth hormone</i>)
GKS	glikokortykosteroidy
HMG-CoA	3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzym A
HDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości (ang. <i>high-density lipoprotein cholesterol</i>)
IL-6	interleukina 6
IOF	Międzynarodowa Fundacja Osteoporozy (ang. <i>International Osteoporosis Foundation</i>)
LDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein cholesterol</i>)
LDLR	receptor dla lipoprotein o małej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein receptor</i>)
LSC	najmniej istotna zmiana (ang. <i>least significant change</i>)
MCP-1	białko chemotaktyczne monocytów (ang. <i>monocyte chemoattractant protein-1</i>)
MI	zawał serca (ang. <i>myocardial infarction</i>)
mRNA	matrycowy kwas rybonukleinowy (ang. <i>messenger ribonucleic acid</i>)
NO	tlenek azotu (ang. <i>nitric oxide</i>)
non-HDL-C	frakcja cholesterolu niezwiązanego z lipoproteinami o wysokiej gęstości (ang. <i>non-high-density lipoprotein cholesterol</i>)
NTX-I	N-końcowy telopeptyd kolagenu typu I (ang. <i>N-terminal telopeptide of collagen type I</i>)
OPG	osteoprotegeryna (ang. <i>osteoprotegerin</i>)

PCI	przezskórna interwencja naczyniowa (ang. <i>percutaneous coronary intervention</i>)
PCSK-9	inhibitor konwertazy proproteinowej subtylizyny/keksyny typu 9 (ang. <i>proprotein convertase subtilisin/kexin type 9</i>)
PTH	parathormon
PICP	C-końcowy propeptyd prokolagenu typu I (ang. <i>procollagen type I C-terminal propeptide</i>)
PINP	N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I (ang. <i>procollagen type I N-terminal propeptide</i>)
PPAR α	receptor α aktywowany przez proliferatory peroksysomów (ang. <i>peroxisome proliferator-activated α receptor</i>)
RANK	receptor NF- κ B (ang. <i>receptor activator for nuclear factor κB</i>)
RANKL	ligand aktywatora receptora NF- κ B (ang. <i>receptor activator for nuclear factor κB ligand</i>)
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SCORE	systematyczna ocena ryzyka wieńcowego (ang. <i>Systematic COronary Risk Estimation</i>)
TC	cholesterol całkowity (ang. <i>total cholesterol</i>)
Tmax	czas od podania leku, po którym stężenie leku w osoczu jest najwyższe
T1/2	średni okres półtrwania
TG	triglicerydy
TGF β 1	podjednostka β 1 transformującego czynnika wzrostu (ang. <i>transforming growth factor beta 1</i>)
TIA	przemijający atak niedokrwienny (ang. <i>transient ischemic attack</i>)
TNF α	podjednostka α czynnika martwicy nowotworów (ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i>)
TRAP-5b	fosfataza kwaśna oporna na hamowanie winianem (ang. <i>tartrate-resistant acid phosphatase</i>)
TSH	tyreotropina (ang. <i>thyroid stimulating hormone</i>)
USG	badanie ultrasonograficzne
VEGF	czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>)

WC	obwód talii (ang. <i>waist circumference</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)
WHR	wskaźnik talia-biodra (ang. <i>waist-hip ratio</i>)

1. Wstęp

1.1 Wprowadzenie

Statyny, związki hamujące reduktazę 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA), są lekami pierwszego rzutu w leczeniu powszechnie spotykanej dyslipidemii. Rozpowszechnienie dyslipidemii oraz terapii statynami wydaje się być szczególnie istotne w świetle doniesień o ich działaniu plejotropowym i możliwościach zastosowania tego efektu w innych jednostkach chorobowych. W piśmiennictwie można znaleźć coraz więcej prac dotyczących wpływu działania statyn m.in. na tkankę kostną oraz na redukcję ryzyka złamań osteoporotycznych (1). Wyniki opublikowanych badań naukowych wskazują na możliwość zastosowania tego efektu w profilaktyce oraz w leczeniu uzupełniającym osteoporozy, która staje się poważnym zagrożeniem zdrowotnym i epidemiologicznym, głównie ze względu na starzenie się populacji (2).

1.2 Dyslipidemia

Dyslipidemia definiowana jest jako stan, w którym stężenia lipidów i lipoprotein w osoczu nie odpowiadają wartościom określonym w wytycznych jako wartości pożądane (3). Wartości te określane są dla każdego pacjenta indywidualnie na podstawie oszacowanego całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego (4).

1.2.1. Stratyfikacja ryzyka sercowo-naczyniowego

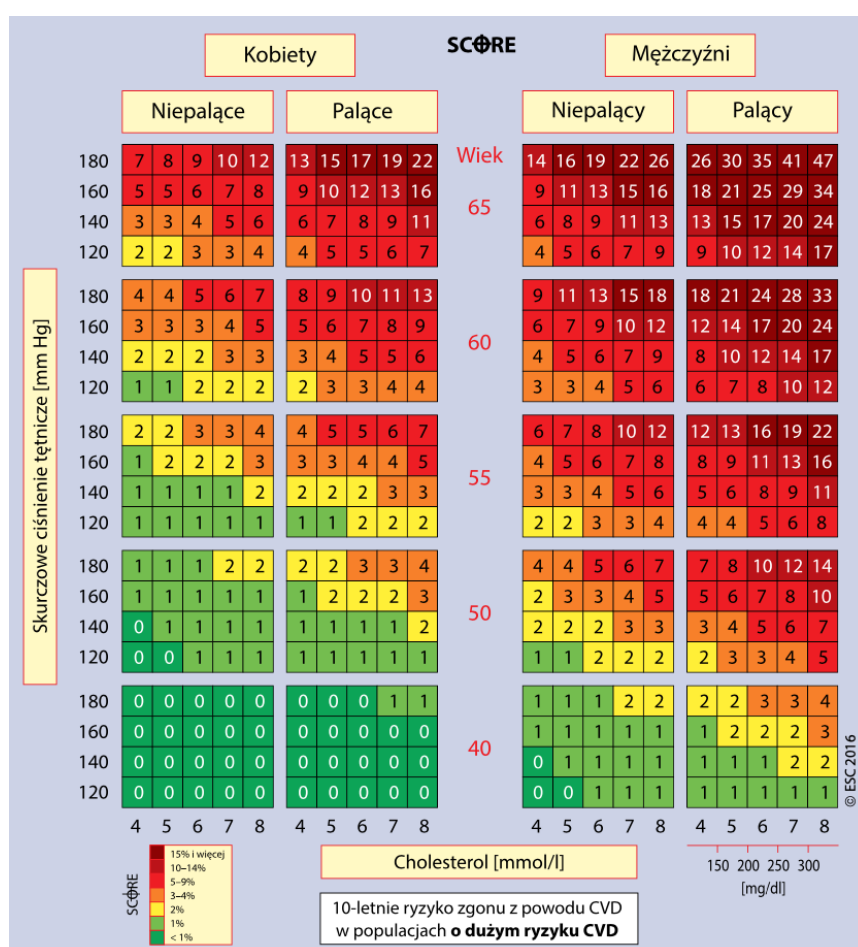
W 2021 roku opublikowano wytyczne dotyczące stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego, które zmieniły obowiązujące do tego czasu zalecenia z 2016 roku (5, 6). Dotychczas definiowano ryzyko sercowo-naczyniowe jako prawdopodobieństwo wystąpienia u danej osoby zdarzenia sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej w określonym przedziale czasu. Ryzyko było określane na podstawie tabeli opracowanej dla danego kraju w oparciu o dane z badań kohortowych. Dla krajów europejskich międzynarodowe grono ekspertów pod patronatem Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego opracowało skalę SCORE (ang. *Systematic COronary Risk Estimation*) – dla obszarów Europy o dużym i o małym ryzyku sercowo-naczyniowym. System SCORE pozwalał ustalić 10-letnie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych zakończonych zgonem.

Do czynników uwzględnianych w ocenie zaliczano:

- wiek
- płeć
- palenie tytoniu
- stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy krwi
- wartość skurczowego ciśnienia tętniczego.

Wynik otrzymany w procentach kwalifikował pacjenta do jednej z 4 grup ryzyka sercowo-naczyniowego:

1. Pacjenci małego ryzyka < 1%
2. Pacjenci umiarkowanego ryzyka ≥ 1 oraz < 5%
3. Pacjenci dużego ryzyka $\geq 5\%$ oraz < 10%
4. Pacjenci bardzo dużego ryzyka $\geq 10\%$ (4, 6).



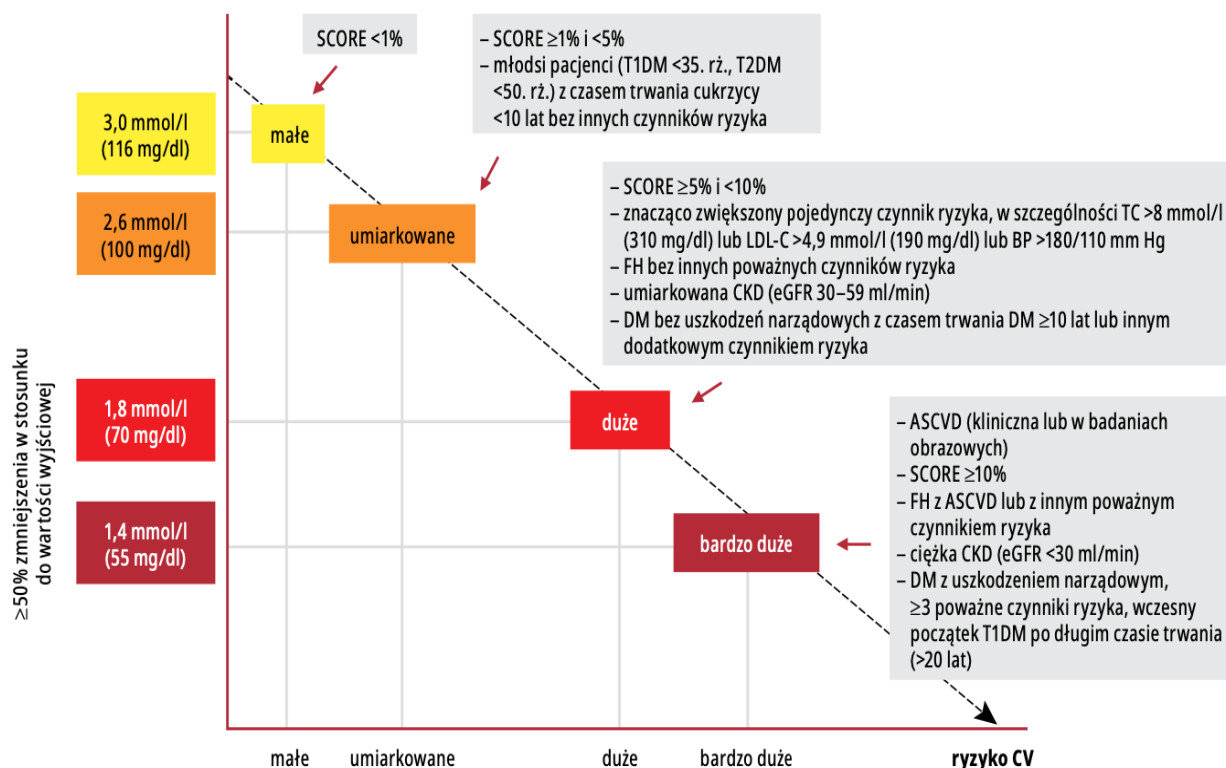
Rycina 1. Karta oceny ryzyka sercowo-naczyniowego SCORE (6).

Istotnym faktem jest, że skala SCORE nie była przeznaczona dla osób z jawną chorobą sercowo-naczyniową, cukrzycą typu 1 i 2, przewlekłą chorobą nerek czy hipercholesterolemią rodzinną. Pacjenci z powyższymi chorobami kwalifikowani byli bezpośrednio do danej grupy ryzyka (4).

ryzyko bardzo duże	osoby z 1 z poniższych: rozpoznana (klinicznie lub jednoznacznie w badaniach obrazowych) ASCVD, co obejmuje: przebyty ACS (MI lub niestabilna dławica piersiowa), stabilną dławicę piersiową, rewaskularyzację wieńcową (PCI, CABG i inne procedury rewaskularyzacji tętnic), udar mózgu i TIA oraz chorobę tętnic obwodowych; ASCVD jednoznacznie rozpoznana w badaniach obrazowych obejmuje stany, o których wiadomo, że pozwalają przewidzieć ryzyko występowania zdarzeń klinicznych, a więc: obecność istotnych blaszek miażdżycowych stwierdzoną w koronarografii lub CT (wielonaczyniowa choroba wieńcowa ze zwężeniem >50% w dwóch głównych nasierdziowych tętnicach wieńcowych) lub w USG tętnic szyjnych DM z powikłaniami narządowymi ^a lub z ≥3 głównymi czynnikami ryzyka lub T1DM o wczesnym początku i długim czasie trwania (>20 lat) ciężka CKD (eGFR <30 ml/min/1,73 m ²) wyliczone w skali SCORE 10-letnie ryzyko śmiertelnej CVD ≥10% FH współistniejąca z ASCVD lub z innym głównym czynnikiem ryzyka
ryzyko duże	osoby ze znacznie nasilonymi pojedynczymi czynnikami ryzyka, w szczególności stężeniem TC >8 mmol/l (>310 mg/dl) i LDL-C >4,9 mmol/l (>190 mg/dl) lub BP ≥180/110 mm Hg pacjenci z FH bez innych głównych czynników ryzyka pacjenci z DM bez powikłań narządowych, ^a u których DM trwa ≥10 lat lub obciążonych innym dodatkowym czynnikiem ryzyka umiarkowana CKD (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m ²) wyliczone w skali SCORE 10-letnie ryzyko zgonu z powodu CVD ≥5% oraz <10%
ryzyko umiarkowane	młodzi pacjenci (<35. rż. w przypadku T1DM oraz <50. rż. w przypadku T2DM) z DM od <10. rż., bez innych czynników ryzyka wyliczone w skali SCORE 10-letnie ryzyko zgonu z powodu CVD ≥1%, ale <5%
ryzyko małe	wyliczone w skali SCORE 10-letnie ryzyko zgonu z powodu CVD <1%

Rycina 2. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego (4). (a – albuminuria, neuropatia, polineuropatia; Skróty: ACS – ostry zespół wieńcowy, ASCVD – miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa, BP – ciśnienie tętnicze, CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe, CKD – przewlekła choroba nerek, CT – tomografia komputerowa, CVD – choroba sercowo-naczyniowa, DM – cukrzyca, eGFR – szacowane przesączanie kłębuszkowe, FH – hipercholesterolemia rodzinna, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, MI – zawał serca, PCI – przeszkońska interwencja wieńcowa, SCORE – systematyczna ocena ryzyka wieńcowego, T1DM – cukrzyca typu 1, T2DM – cukrzyca typu 2, TC – cholesterol całkowity, TIA – przemijający atak niedokrwienny, USG – ultrasonografia).

Dla poszczegółnej kategorii całkowitego ryzyka sercowo naczyniowego określono docelowe wartości cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C).

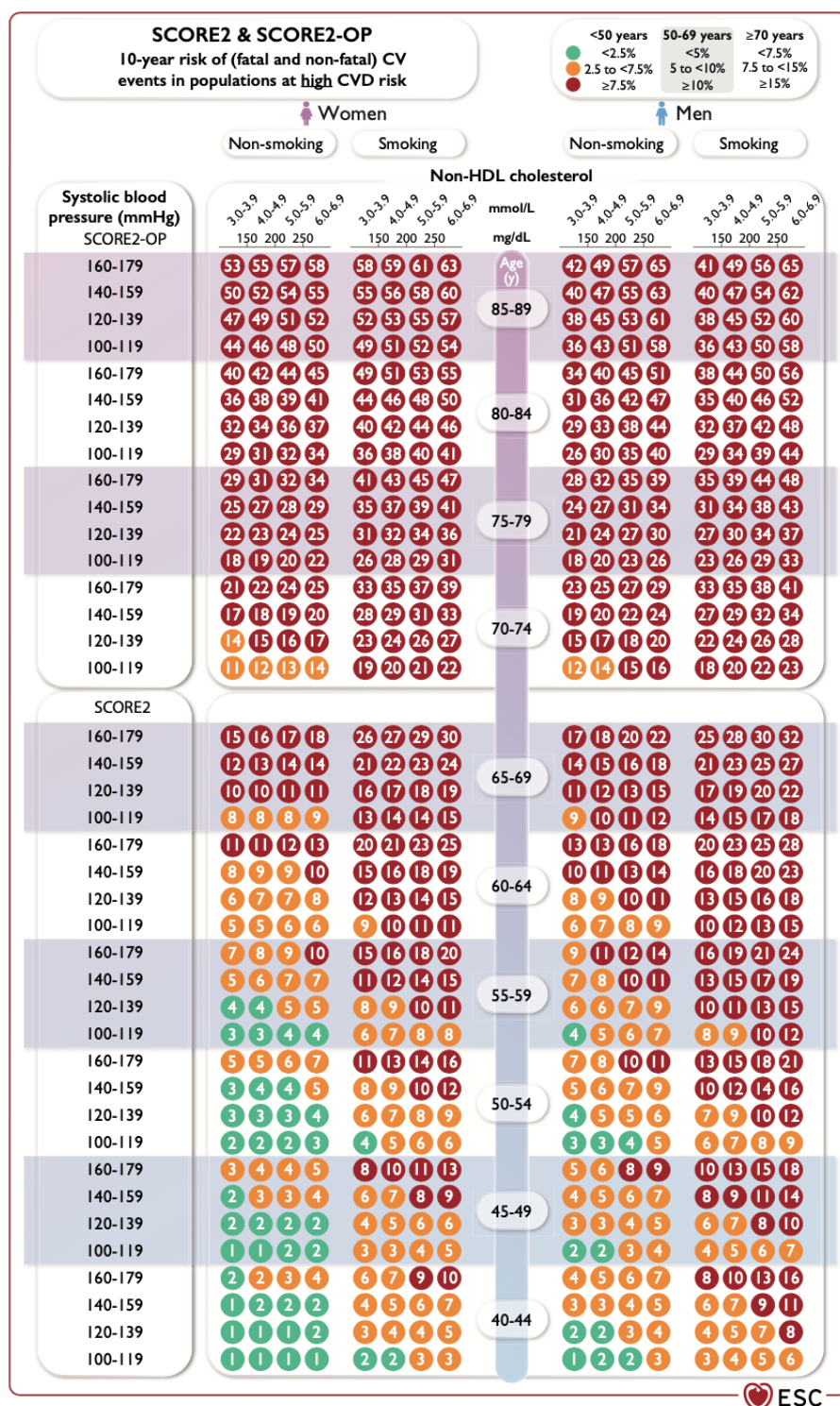


Rycina 3. Cele terapeutyczne dla LDL-C w zależności od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego (4). (Skróty: ASCVD - miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa, BP – ciśnienie tętnicze, CKD – przewlekła choroba nerek, CV - sercowo-naczyniowe, DM – cukrzyca, eGFR – szacowane przesączanie kłębuszkowe, FH – hipercholesterolemia rodzinna, LDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, SCORE - systematyczna ocena ryzyka wieńcowego, T1DM – cukrzyca typu 1, T2DM – cukrzyca typu 2, TC - cholesterol całkowity).

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *European Society of Cardiology, ESC*) opublikowanymi w 2021 roku, zaproponowano do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego system SCORE 2 (5). Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek, rodzinną hipercholesterolemią, cukrzycą typu 2 oraz rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową o podłożu miażdżycowym ponownie są klasyfikowani bezpośrednio do konkretnych kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego. Pacjenci bez powyższych chorób zostają przydzieleni do danej kategorii ryzyka na podstawie systemu SCORE 2. W 2016 wytyczne ESC opisywały algorytm oceny 10-letniego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych zakończonych zgonem za pomocą systemu SCORE (6). Algorytm SCORE 2 zaproponowany w wytycznych z 2021 roku zakłada oszacowanie zarówno 10-letniego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych niezakończonych, jak i zakończonych zgonem (zawały serca, udary). Obejmuje on zdrową populację w wieku

40-69 lat z dotychczas nieleczonymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub czynnikami stabilnymi na przestrzeni lat. Dla osób powyżej 70 roku życia przygotowano osobne algorytmy oceniające 5- i 10-letnie ryzyko wystąpienia tych zdarzeń. W aktualnych wytycznych zmodyfikowano dotychczasowy podział państw o niskim i wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym na państwa o niskim, umiarkowanym, wysokim i bardzo wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym. Polskę zaliczono do krajów o wysokim ryzyku. Zastąpiono także uwzględniane dotychczas w ocenie SCORE stężenie cholesterolu całkowitego (ang. *total cholesterol*, TC) na stężenie cholesterolu niezwiązanego z lipoproteinami o wysokiej gęstości (tzw. *non-HDL cholesterol*, non-HDL-C). Non-HDL-C jest parametrem obejmującym wszystkie aterogenne lipoproteiny. Wyliczany jest ze wzoru: $TC - HDL-C$ (cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości) = non-HDL-C. Utrzymano natomiast ocenę ryzyka na podstawie takich czynników jak płeć, wiek, nikotynizm i ciśnienie skurczowe (5).

Tabela dla krajów o wysokim ryzyku chorób sercowo-naczyniowych, a w tym Polski, przedstawia się następująco:



Rycina 4. Karta oceny ryzyka sercowo-naczyniowego SCORE 2 (5). (Skróty: CV - sercowo-naczyniowe, CVD – choroba sercowo-naczyniowa, non-HDL-C - stężenie cholesterolu niezwiązane z lipoproteinami o wysokiej gęstości, OP- ludzie starsi, SCORE - systematyczna ocena ryzyka wieńcowego).

Na podstawie tej tabeli pacjenci kwalifikowani są do trzech grup ryzyka sercowo-naczyniowego (Tabela 1).

Tabela 1. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego (5).

	< 50 r.ż.	50-69 r.ż.	≥ 70 r.ż.
Niskie i umiarkowane ryzyko sercowo-naczyniowe	< 2,5%	< 5%	< 7,5%
Wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe	2,5 - < 7,5%	5 - < 10%	7,5 - < 15%
Bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe	≥ 7,5%	≥ 10%	≥ 15%

Cele leczenia pozostają zgodne z zaleceniami opisanymi w wytycznych ESC z 2019 roku dotyczących leczenia dyslipidemii (4).

1.2.2. Podział dyslipidemii

W praktyce w grupie dyslipidemii wyróżnia się:

- hipercholesterolemię – definiowaną jako stężenie LDL-C przekraczające wartości zalecane w danej kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego;
- dyslipidemię aterogenną – definiowaną jako współistnienie:
 - 1) zwiększonego stężenia triglicerydów (TG) (1,7–5,6 mmol/l [150–500 mg/dl])
 - 2) małego stężenia HDL-C <1,0 mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzn i <1,2 mmol/l (45 mg/dl) u kobiet (w zespole metabolicznym i cukrzycy typu 2 HDL-C u kobiet <1,3 mmol/l [<50 mg/dl])
 - 3) nieprawidłowych cząsteczek LDL (tzw. małych, gęstych LDL).
- ciężką hipertriglicerydemię – definiowaną jako stężenie TG ≥ 5,6 mmol/l (500 mg/dl) lub jako wartości TG ≥10 mmol/l (885 mg/dl) (w zależności od wytycznych) (3).

1.2.3. Epidemiologia

Dyslipidemia jest głównym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych o podłożu miażdżycowym (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*, ASCVD). ASCVD jest natomiast odpowiedzialna za ponad cztery miliony zgonów w Europie każdego roku (4). W Polsce, według badania NATPOL 2011, hipercholesterolemia dotyczy 61,1% populacji osób dorosłych (zdefiniowana jako stężenie cholesterolu całkowitego ≥ 190 mg/dl lub obejmująca osoby otrzymujące leczenie hipolipemizujące) (7). Dane te uaktualniono w badaniu WOBASZ II przeprowadzanym w Polsce w latach 2013-2014, w którym wykazano, że hipercholesterolemia dotyczy nawet 70,3% mężczyzn i 64,3% kobiet powyżej dwudziestego roku życia (8).

1.2.4. Leczenie

W wytycznych dotyczących leczenia dyslipidemii opracowanych w 2019 roku, wyszczególniono strategie interwencji zależne od aktualnych i docelowych stężeń LDL-C (4).

	Całkowite ryzyko CV (SCORE) %	Stężenie LDL-C przed leczeniem					
		<1,4 mmol/l (55 mg/dl)	od 1,4 do <1,8 mmol/l (od 55 do <70 mg/dl)	od 1,8 do <2,6 mmol/l (od 70 do <100 mg/dl)	od 2,6 do <3,0 mmol/l (od 100 do <116 mg/dl)	od 3,0 do <4,9 mmol/l (od 116 do <190 mg/dl)	$\geq 4,9$ mmol/l (≥ 190 mg/dl)
prewencja pierwotna	<1 ryzyko małe	porady dotyczące stylu życia	porady dotyczące stylu życia	porady dotyczące stylu życia	porady dotyczące stylu życia	interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia, rozważyć farmakoterapię, jeżeli nie uzyskano kontroli	interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednoczesna interwencja farmakologiczna
	klasa ^a /poziom ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A
	od ≥ 1 do <5 lub ryzyko umiarkowane (zob. TAB. 4)	porady dotyczące stylu życia	porady dotyczące stylu życia	porady dotyczące stylu życia	interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia, rozważyć farmakoterapię, jeżeli nie uzyskano kontroli	interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia, rozważyć farmakoterapię, jeżeli nie uzyskano kontroli	interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednoczesna interwencja farmakologiczna
	klasa ^a /poziom ^b	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A
	od ≥ 5 do <10 lub ryzyko duże (zob. TAB. 4)	porady dotyczące stylu życia	porady dotyczące stylu życia	interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia, rozważyć farmakoterapię, jeżeli nie uzyskano kontroli	interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednoczesna interwencja farmakologiczna	interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednoczesna interwencja farmakologiczna	interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednoczesna interwencja farmakologiczna
	klasa ^a /poziom ^b	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A
prewencja wtórna	≥ 10 lub ryzyko bardzo duże ze względu na stan zwiększający ryzyko (zob. TAB. 4)	porady dotyczące stylu życia	interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia, rozważyć farmakoterapię, jeżeli nie uzyskano kontroli	interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednoczesna interwencja farmakologiczna	interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednoczesna interwencja farmakologiczna	interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednoczesna interwencja farmakologiczna	interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednoczesna interwencja farmakologiczna
	klasa ^a /poziom ^b	IIa/B	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A
	ryzyko bardzo duże	interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia, rozważyć farmakoterapię, jeżeli nie uzyskano kontroli	interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednoczesna interwencja farmakologiczna	interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednoczesna interwencja farmakologiczna	interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednoczesna interwencja farmakologiczna	interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednoczesna interwencja farmakologiczna	interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednoczesna interwencja farmakologiczna
	klasa ^a /poziom ^b	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A

Rycina 5. Strategie interwencji w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego i wartości LDL-C (4). (a – klasa zaleceń, b – poziom wiarygodności danych; Skróty: CV – sercowo-naczyniowe, LDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, SCORE - systematyczna ocena ryzyka wieńcowego).

Porady dotyczące stylu życia obejmują:

- dążenie do prawidłowej masy ciała – za pomocą diety oraz aktywności fizycznej
- ograniczenie spożycia tłuszczów - zwłaszcza tłuszczów trans oraz tłuszczów nasyconych
- unikanie nadmiaru węglowodanów
- spożywanie dużej ilości błonnika pokarmowego
- umiarkowane spożycie alkoholu (≤ 10 g/dzień, dopuszczalne w przypadku prawidłowego stężenia TG)
- zaprzestanie palenia tytoniu.

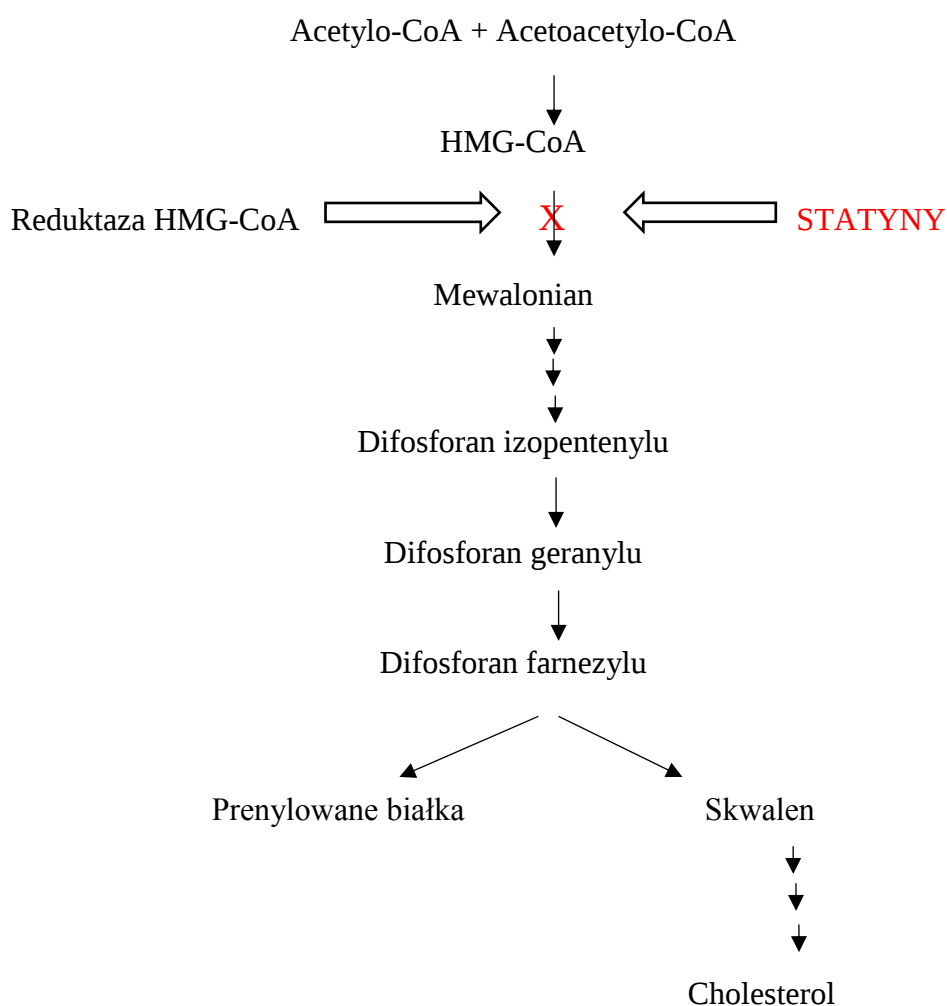
W farmakoterapii zastosowanie znajdują:

- statyny
- inhibitory wchłaniania cholesterolu – ezetymib
- leki wiążące kwasy żółciowe (żywice jonowymienne) – cholestyramina, kolestipol, kolesewelam
- inhibitory konwertazy proproteinowej subtylizyny/keksyny typu 9 (ang. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*, PCSK9) – alirokumab, ewolokumab
- fibraty – związki będące ligandami receptorów α aktywowanych przez proliferatory peroksysomów (ang. *peroxisome proliferator-activated α receptor*, PPAR α) wpływające na metabolizm lipidów
- kwasy tłuszczowe z grupy omega-3
- kwas nikotynowy – związek hamujący lipolizę w tkance tłuszczowej
- kwas bempediowy – inhibitor liazy ATP-cytrynianowej hamujący syntezę cholesterolu w wątrobie
- inkisiran – substancja hamująca syntezę białka PCSK9
- apabetalon – doustny inhibitor białek BET
- ewinakumab – przeciwciało monoklonalne przeciwko białku podobnemu do angiopoetyny 3
- lomitapid – inhibitor mikrosomalnego białka transportującego TG w hepatocycie
- mipomersen – oligonukleotyd hamujący syntezę apolipoproteiny B100 (4, 9).

1.3 Statyny

Statyny są lekami pierwszego wyboru w leczeniu dyslipidemii. Stanowią ponad 90% wszystkich leków obniżających poziom lipidów przepisywanych w Polsce, a ich częstość stosowania ulega stałemu wzrostowi (10).

Działanie statyn polega na specyficznym, kompetytywnym i odwracalnym hamowaniu w hepatocytach reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-koenzymu A (HMG-CoA). W ten sposób zablokowana zostaje w wątrobie synteza mewalonianu, z którego dalej syntezowany jest cholesterol. Prowadzi to także do nasilenia transkrypcji genów kodujących receptor dla lipoprotein o małej gęstości (LDLR) oraz wzrostu liczby tych receptorów na powierzchni hepatocytów. Procesy te powodują zwiększony wychwyt lipoprotein o niskiej i pośredniej gęstości z surowicy. Z uwagi na ten złożony efekt, pełne działanie statyn można zaobserwować po czasie ok 14 dni (11).



Rycina 6. Biosynteza cholesterolu. Mechanizm działania statyn (12).

Pierwszym lekiem z nowej grupy inhibitorów reduktazy HMG-CoA, który przeszedł pozytywnie badania kliniczne i został wprowadzony do leczenia była lowastatyna (1987 rok). Ciągłe prace nad znalezieniem jak najsilniej działającego preparatu doprowadziły do wprowadzenia na rynek w 1991 roku prawastatyny i simwastatyny, w 1996 roku atorwastatyny, a w 2003 roku rosuwastatyny.

Statyny można podzielić ze względu na sposób otrzymywania na statyny naturalne i syntetyczne:

Tabela 2. Podział statyn ze względu na sposób otrzymywania (13).

STATYNY	
NATURALNE	SYNTETYCZNE
lowastatyna prawastatyna simwastatyna	atorwastatyna fluwastatyna rosuwastatyna pitawastatyna ceriwastatyna

Inny podział statyn dzieli substancje na cztery generacje na podstawie budowy chemicznej i podobieństw farmakokinetycznych:

Tabela 3. Podział statyn ze względu na budowę chemiczną i podobieństwo farmakokinetyczne (13).

STATYNY			
PIERWSZEJ GENERACJI	DRUGIEJ GENERACJI	TRZECIEJ GENERACJI	CZWARTEJ GENERACJI
mewastatyna lowastatyna prawastatyna	simwastatyna	fluwastatyna pitawastatyna	atorwastatyna rosuwastatyna

Statyny można także podzielić na podstawie ich właściwości fizykochemicznych:

Tabela 4. Podział statyn ze względu na właściwości fizykochemiczne (13).

STATYNY	
HYDROFILNE	LIPOFILNE
rosuwastatyna	atorwastatyna
prawastatyna	simwastatyna
fluwastatyna	lowastatyna
	pitawastatyna

Wszystkie statyny przechodzą biotransformację w wątrobie. Oprócz prawastatyny, podlegają one metabolizmowi mikrosomalnemu poprzez izoenzymy cytochromu P450. Lowastatyna, simwastatyna oraz atorwastatyna są metabolizowane przez izoenzym CYP3A4. Rosuwastatyna natomiast jedynie w nieznacznym stopniu wchodzi w interakcje z enzymem CYP2C9 (13). W kontekście działań pleiotropowych statyn, istotne są ich właściwości fizykochemiczne determinujące dystrybucję i biodostępność statyn dla innych narządów. Substancje hydrofilne dostają się do wnętrza komórek poprzez transport aktywny. Są one także bardziej hepatoselektywne i posiadają mniejszy potencjał wychwytu przez komórki peryferyjne. Substancje lipofilne natomiast przechodzą do komórek na zasadzie biernej dyfuzji. Łatwe przenikanie do tkanek może powodować większą liczbę działań niepożądanych, ale także hamowanie syntezy endogennego cholesterolu w tkankach pozawątrobowych i potencjalnie większą możliwość uzyskiwania efektów pleiotropowych.

1.3.1. Atorwastatyna

Atorwastatyna jest statyną syntetyczną, lipofilną, zaliczaną do statyn czwartej generacji. Czas, po którym stężenie leku w osoczu jest maksymalne (T_{max}) po przyjęciu doustnym wynosi ok 1-2 godziny. W związku z efektem pierwszego przejścia przez wątrobę, dostępność biologiczna wynosi ok 12-14%. Średni okres półtrwania ($T_{1/2}$) atorwastatyny wynosi 14 godzin. Działanie hamujące HMG-CoA utrzymuje się jednak przez ok 20-30 godzin. Wynika to z aktywności krążących metabolitów atorwastatyny, które również wykazują aktywność hamującą reduktazę HMG-CoA. Pełny efekt terapeutyczny leku obserwuje się po około 2-4 tygodniach od wdrożenia leczenia. Atorwastatynę stosuje się w dawkach od 10 do 80 mg na dobę. Dawkowanie leku nie

wymaga modyfikacji w przypadku zaburzeń funkcjonowania nerek – upośledzenie filtracji nerkowej nie wpływa na osoczowe stężenia leku. Stężenie leku może natomiast zwiększać się z uwagi na interakcje z innymi lekami metabolizowanymi przez ten sam cytochrom co atorwastatyna - P450 3A4. Jako związek lipofilny, atorwastatyna wykazuje swoją aktywność także w tkankach pozawątrobowych (14).

1.3.2. Rosuwastatyna

Rosuwastatyna jest statyną syntetyczną, hydrofilną, zaliczaną do statyn czwartej generacji. T_{max} wynosi 3-5 godzin po doustnym podaniu leku, a dostępność biologiczna sięga 20%. T_{1/2} rosuwastatyny wynosi ok 19 godzin, a pełny efekt terapeutyczny obserwowany jest po ok 4 tygodniach stosowania leku. Rosuwastatyna stosowana jest w dawkach od 5 do 40 mg na dobę. U pacjentów z upośledzoną funkcją nerek zaleca się modyfikowanie dawki leku, gdyż osoczowe stężenie rosuwastatyny wzrasta w przypadku klirensu poniżej 30 ml/min. Rosuwastatyna nie wchodzi w interakcje z większością leków, gdyż nie jest metabolizowana przez powszechny CYP 3A4, a głównie przez CYP 2C9. Uznawana jest aktualnie za najsilniejszą dostępną statynę. Jako substancja hydrofilna, jest hepatoselektywna, w mniejszym stopniu niż atorwastatyna przechodzi do tkanek pozawątrobowych. Związane jest to ze stosunkowo mniejszą liczbą opisywanych działań niepożądanych, zwłaszcza miopatii (15).

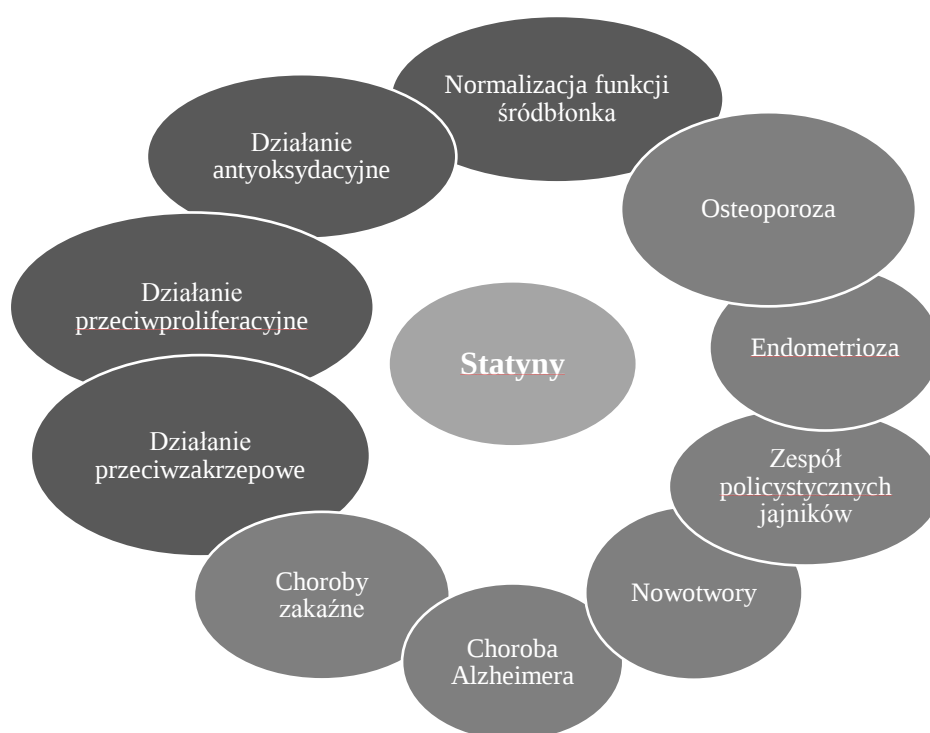
1.3.3. Działania plejotropowe statyn

Głównym efektem działania statyn jest zmniejszenie stężenia LDL-C. Z szeroko zakrojonych badań nad wpływem statyn na podstawowe mechanizmy biologiczne procesu miażdżycowego wynika jednak, że oprócz korzystnego działania obniżającego stężenie lipidów, mają one także wiele innych działań, które mogą przyczyniać się do redukcji miażdżycy i ryzyka sercowo-naczyniowego, a także znaleźć zastosowanie w innych jednostkach chorobowych. Głównie wskazuje się na działania przeciwzapalne i przeciwutleniające statyn oraz wywierające wpływ na normalizację funkcji śródbłonna. Efekty te są osiągane m.in. poprzez: zwiększoną ekspresję śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (ang. *nitric oxide*, NO); zmniejszoną produkcję endoteliny-1 i generowanie reaktywnych form tlenu; poprawę profilu trombogenicznego; zmniejszenie stanu zapalnego poprzez zmniejszoną ekspresję zapalnych cytokin, chemokin i cząsteczek adhezyjnych oraz obniżenie poziomu białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein*, CRP). Statyny

odpowiedzialne są także za hamowanie innych elementów procesu miażdżycowego, takich jak wzrost liczby makrofagów czy migracja i proliferacja komórek mięśni gładkich (16).

Efekty działania statyn, obejmujące procesy inne niż obniżanie LDL-C, nazywane są zbiorczo działaniem plejotropowym statyn. Są one potwierdzone w badaniach in vitro i in vivo na zwierzętach, a prace nad ich znaczeniem klinicznym wciąż trwają (4, 17).

Nie dziwi zatem fakt, że działanie plejotropowe statyn stanowi obszar badań w takich jednostkach chorobowych jak osteoporoza, endometrioza, zespół policystycznych jajników, choroba Alzheimera, przewlekła choroba nerek, ostra niewydolność nerek, choroby zakaźne czy choroby nowotworowe.



Rycina 7. Działania plejotropowe statyn i jednostki chorobowe, w których badana jest możliwość wykorzystania efektów plejotropowych.

Rozpowszechnienie dyslipidemii oraz terapii statynami wydaje się być szczególnie istotne w obliczu doniesień o działaniu plejotropowym statyn w obszarze profilaktyki osteoporozy, która staje się istotnym zagrożeniem w związku ze starzeniem się społeczeństwa.

1.4 Osteoporoza

Według ekspertów Narodowej Fundacji Osteoporozy (ang. *National Osteoporosis Foundation*) i Narodowego Instytutu Zdrowia (ang. *National Institutes of Health*) osteoporoza jest chorobą szkieletu, charakteryzującą się upośledzoną wytrzymałością kości powodującą zwiększone ryzyko złamań (18). Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organisation*, WHO) zdefiniowała natomiast osteoporozę jako układową chorobę szkieletu, objawiającą się niską masą kości oraz zaburzoną mikroarchitekturą tkanki kostnej, które prowadzą do wzmożonej łamliwości kości (18).

Osteoporozę możemy podzielić na pierwotną i wtórną. Pierwotna spotykana jest u kobiet po menopauzie oraz rzadziej u mężczyzn w wieku podeszłym. Osteoporoza wtórna może być natomiast powikłaniem farmakoterapii m.in. glikokortykosteroidami (GKS), dużymi dawkami hormonów tarczycy, lekami przeciwpadaczkowymi, heparyną, antagonistami witaminy K. Osteoporoza wtórna może wynikać także z różnych stanów patologicznych: nadczynności przytarczyc, nadczynności kory nadnerczy, nadczynności tarczycy, akromegalii, cukrzycy typu 1 i 2, endometriozy, hiperprolaktynemii, hipogonadyzmu, choroby Addisona, zaburzeń trawienia lub wchłaniania (w tym celiakii), zespołu jelita krótkiego, nieswoistych chorób zapalnych jelit, przewlekłej choroby nerek, zespołu nerczycowego, chorób reumatologicznych, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc i chorób hematologicznych (19).

Kość jest tkanką aktywną metabolicznie podlegającą ciągłej przebudowie wewnętrznej – resorpcji kości przez osteoklasty (komórki kościogubne) z następczym tworzeniem macierzy kostnej przez osteoblasty (komórki kościotwórcze). Procesy te są uzależnione od wielu hormonów, takich jak: parathormon (PTH), hormon wzrostu (ang. *growth hormone*, GH), kalcytonina, estrogeny, androgeny, hormony tarczycy, glikokortykosteroidy. U zdrowej osoby w ciągu roku wymianie ulega ok 20% kości bełczkowej i 4% kości zbitej (20). Osteoporoza powstaje wówczas, kiedy w metabolizmie kostnym przeważają procesy resorpcji kostnej lub zaburzone jest różnicowanie się osteoblastów odpowiedzialnych za syntezę kości (21). W procesie tworzenia kości biorą udział m.in. takie czynniki wzrostu jak czynnik wzrostu fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor 1*, FGF-1) czy czynniki transkrypcyjne jak cbfa1 (ang. *core binding factor alpha 1*). Czynniki te odpowiadają za procesy proliferacji i różnicowania się osteoblastów. Pośród tych czynników ważną rolę odgrywają także białka morfogenetyczne kości (ang. *bone morphogenic proteins*, BMPs), które

odpowiadają za nasilenie różnicowania się osteoblastów. Najistotniejszym wśród tej grupy jest białko BMP-2, które jest autokrynnym czynnikiem kontrolującym różnicowanie się osteoblastów. BMP-2 odpowiada także za nasilenie ekspresji białek strukturalnych macierzy kostnej, takich jak kolagen typu I, osteopontyna czy osteokalcyna (17). Procesy regulujące aktywność osteoklastów kontrolowane są głównie przez szlak RANKL/RANK/OPG. Ligand aktywatora receptora NF- κ B (RANKL) jest wydzielany przez osteoblasty i komórki macierzyste zrębu. Poprzez wiązanie się ligandu (RANKL) ze swoim receptorem (RANK) na powierzchni osteoklastów i ich prekursorów, aktywowane są procesy różnicowania i proliferacji. Prowadzi to do powstawania wielojądrzastych osteoklastów z komórek prekursorowych oraz do ich aktywacji. Proces ten kontrolowany jest przez osteoprotegerynę (OPG). Wydzielana jest ona przez osteoblasty i kościotwórcze komórki macierzyste zrębu. Funkcja OPG polega na wiązaniu RANKL. Poprzez związanie ligandu zahamowana zostaje aktywacja RANK oraz nadmierna resorpcja kości (22).

1.4.1. Diagnostyka i leczenie osteoporozy

Na osteoporozę choruje około 200 milionów ludzi na całym świecie (23). Ze względu na swój klinicznie niemy początek, choroba ta jest często nierozpoznawana, a proces leczenia odraczany w czasie. Osteoporoza jest nazywana “cichą epidemią” naszych czasów. Według danych statystycznych co trzecia kobieta oraz co piąty mężczyzna po 50 roku życia choruje na osteoporozę. Co więcej, większość przypadków osteoporozy rozpoznawana jest dopiero w momencie wystąpienia złamań osteoporotycznych, które często są przyczyną niesprawności, kalectwa, a nawet śmierci (23). Profilaktyka osteoporozy jest niezmiernie istotna, zwłaszcza, że choroba ta jest rozpoznawana i leczona zaledwie u 10-20% pacjentów (24).

Według zaleceń Amerykańskiego Towarzystwa Endokrynologów Klinicznych (ang. *American Association of Clinical Endocrinologists*, AACE) każda kobieta po menopauzie i powyżej 50 r.ż. powinna być zbadana w kierunku osteoporozy. Wskazane jest wówczas zebranie dokładnego wywiadu chorobowego, badanie przedmiotowe oraz ocena ryzyka złamania za pomocą specjalnych narzędzi (np. kalkulatora FRAX) (25). Kalkulator FRAX pozwala oceniać bezwzględne 10-letnie ryzyko złamania. Do oceny uwzględniane są takie parametry jak płeć, wiek, masa ciała, wzrost, przebyte złamanie, złamanie bliższego końca kości udowej u jednego z rodziców, aktualne palenie tytoniu, przyjmowanie GKS powyżej 3 miesięcy, reumatoidalne zapalenie stawów (RZS),

osteoporoza wtórna oraz spożywanie alkoholu. Można także rozszerzyć analizę dodając do analizy gęstość mineralną (ang. *bone mineral density*, BMD) szyjki kości udowej. Wg WHO kalkulator jest przeznaczony dla osób w wieku od 40 do 90 lat (26). Na podstawie profilu klinicznego i oceny ryzyka złamania należy rozważyć wykonanie badania densytometrycznego za pomocą dwuwiązkowej absorpcjometrii rentgenowskiej (ang. *axial dual-energy X-ray absorptiometry*, DXA). Wskazana jest ocena kręgosłupa lędźwiowego i bliższej nasady kości udowej. W ramach oceny bliższej nasady kości udowej oceniana jest także indywidualnie gęstość mineralna szyjki kości udowej, trójkąt Warda oraz krętarz większy. Wszystkie te parametry są zbiorczo określane jako bliższa nasada kości udowej, biodro lub tzw. total hip. Osteoporozę rozpoznaje się, kiedy wartość T-score, definiowana jako parametr określający odchylenie od szczytowej masy kostnej zdrowych osób osiąganej w wieku 20-29 lat, wynosi poniżej -2.5 w kręgosłupie lędźwiowym, szyjce kości udowej lub w biodrze. W wyniku badania densytometrycznego przedstawiona jest także gęstość mineralna kości (BMD) w g/cm² oraz parametr Z-score, będący odchyleniem od normy dla danego wieku i płci (26). Wartości uzyskiwane w danej lokalizacji mogą się między sobą różnić. W okresie okołomenopauzalnym w pierwszej kolejności zmniejszoną gęstość mineralną kości można zaobserwować w trzonach kręgowych. Znajduje się w nich duża ilość kości beleczkowej, która szybciej ulega zanikowi w okresie okołomenopauzalnym. W kości udowej dominuje natomiast kość korowa, która jest mniej aktywna metabolicznie i ulega resorpcji później niż kość beleczkowa. U osób powyżej 65 roku życia preferowane może być oznaczenie BMD w kości udowej, gdy pomiar w odcinku lędźwiowym kręgosłupa może być zaburzony przez nasilone blaszki miażdżycowe w aorcie brzusznej (27). Po rozpoznaniu osteoporozy warto oznaczyć markery obrotu kostnego (ang. *bone turnover markers*, BTMs). Ich wartości służą głównie do monitorowania terapii, ale można je także wykorzystać do oceny ryzyka złamania i szybszej utraty kości – zjawiska te są bardziej prawdopodobne u osób z podwyższonym obrotem kostnym w momencie postawienia rozpoznania. Wskazana jest także ocena stężenia witaminy D (25(OH)D) oraz utrzymywanie jej stężenia w przedziale 30-50 ng/mL. Powinno się także zalecić pobieranie 1200 mg/d wapnia dla kobiet w wieku > 50 r.ż.. Terapia farmakologiczna wg AACE jest zalecana dla osób z osteopenią lub osteoporozą i złamaniemiskoenergetycznym biodra lub kręgosłupa w wywiadzie oraz u pacjentów z wartością T-score -2,5 lub mniejszą (25).

Wg polskich zaleceń wskazania do leczenia farmakologicznego są następujące:

- u kobiet po menopauzie i u mężczyzn powyżej 50 r.ż. należy wdrożyć leczenie, kiedy w wywiadzie jest złamanieiskoenergetyczne lub kiedy ryzyko bezwzględne złamania wyliczone w kalkulatorze FRAX wynosi $\geq 10\%$ lub kiedy wskaźnik T-score dla BMD bliższego końca kości udowej, szyjki kości udowej lub odcinka lędźwiowego kręgosłupa wynosi $\leq -2,5$.

- u kobiet przed menopauzą i u mężczyzn poniżej 50 r.ż. należy wdrożyć leczenie, kiedy w wywiadzie jest złamanieiskoenergetyczne lub kiedy wskaźnik T-score dla BMD bliższego końca kości udowej, szyjki kości udowej lub odcinka lędźwiowego kręgosłupa wynosi $\leq -2,5$ (24).

W ramach farmakoterapii, oprócz wapnia i witaminy D stosowane są następujące grupy leków (26):

- Związki hamujące resorpcję kości:
 - bisfosfoniany:
 - alendronian
 - kwas zoledronowy
 - kwas ibadronowy
 - ryzedronian
 - denosumab
- Związki zwiększające syntezę kości:
 - teryparatyd
 - romosozumab.

Leczenie monitorowane jest za pomocą DXA co 1-2 lata dopóki nie zaobserwuje się stabilizacji zmian. Do oceny skuteczności leczenia można także wykorzystać markery obrotu kostnego. Znaczące spadki markerów są widoczne po wprowadzeniu terapii antyresorpcyjnej i są powiązane ze spadkiem ryzyka złamań. Znaczące wzrosty BTMs wskazują natomiast na dobrą odpowiedź na terapię anaboliczną (25).

W 2017 roku opublikowano zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie w Polsce (24). Twórcami zaleceń byli przedstawiciele wielu specjalności – reumatologii, ortopedii i traumatologii, chorób wewnętrznych, geriatrii, endokrynologii, rehabilitacji, nefrologii, diabetologii, onkologii, biochemii i technik

obrazowych. Udział tak wielu specjalistów pokazuje, że osteoporoza jest jednostką multidyscyplinarną. Może stanowić to problem, gdyż odpowiedzialność za profilaktykę oraz leczenie osteoporozy spoczywa na przedstawicielach wielu specjalności. Problemem jest także brak powszechnej dostępności badań służących rozpoznaniu osteoporozy. W aktualnych zaleceniach rola lekarzy pierwszego kontaktu jest ograniczona – mogą oni jedynie określić ryzyko osteoporozy na podstawie wywiadu z pacjentem, a następnie skierować pacjenta na specjalistyczną diagnostykę oraz leczenie w ośrodku specjalistycznym, co zazwyczaj wydłuża czas do wdrożenia odpowiedniego postępowania. Diagnostykę na drugim etapie przeprowadza lekarz specjalista, który może skierować na badanie densytometryczne (DXA) oraz w miarę możliwości oznaczyć aktywność markerów obrotu kostnego. Aktualne wytyczne co do oznaczania markerów obrotu kostnego (BTMs), ograniczają się do pomiarów dwóch wybranych markerów kostnych: C-końcowego telopeptydu kolagenu typu I (ang. *C-terminal telopeptide of collagen type I*, CTX-I), jako markera resorpcji kości oraz N-końcowego propeptydu prokolagenu typu I (ang. *procollagen type I N-terminal propeptide*, PINP), jako markera kościotworzenia. Złotym standardem pozostaje jednak badanie densytometryczne. Każda osoba, u której podejrzewa się osteoporozę, powinna mieć wykonany pomiar w zakresie kręgosłupa lędźwiowego oraz kości udowej (24). Brak możliwości wykonania badań diagnostycznych przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej jest jedną z przyczyn zbyt późnego rozpoznawania osteoporozy. Wskazuje to na konieczność prowadzenia szeroko rozumianej profilaktyki osteoporozy przez lekarzy wszystkich specjalności.

1.4.2 Markery obrotu kostnego

Markery obrotu kostnego (ang. *bone turnover markers*, BTMs) odzwierciedlają procesy metaboliczne zachodzące w kościach. Nie znajdują one zastosowania w stawianiu rozpoznania osteoporozy, ale ich podwyższone wartości mogą świadczyć o zwiększonym ryzyku utraty tkanki kostnej, odzwierciedlanej następnie przez zmiany w BMD (28-30). W badaniu densytometrycznym zmiany zachodzące w kościach można uwidocznnić dopiero po 12-24 miesiącach od wprowadzenia leczenia. Oznaczenie markerów obrotu kostnego i ich ocena umożliwia natomiast zaobserwowanie zmian zachodzących w tkance kostnej już po 1-3 miesiącach od wprowadzenia interwencji medycznej (31, 32).

Markery obrotu kostnego (BTMs) możemy podzielić na markery syntezy i resorpcji kości.

Do markerów syntezy kości zaliczane są:

- kostna frakcja alkalicznej fosfatazy (BALP)
- osteokalcyna
- **N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I (PINP)**
- C-końcowy propeptyd prokolagenu typu I (PICP)
- ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika kappa B (RANKL)
- **osteoprotegeryna (OPG).**

Markery resorpcji kości:

- hydroksyprolina
- pirydynolina i deoksypirydynolina
- N-końcowy telopeptyd kolagenu typu I (NTX-I)
- **C-końcowy telopeptyd kolagenu typu I (CTX-I)**
- fosfataza kwaśna oporna na hamowanie winianem (TRAP-5b)(33).

Do najbardziej użytecznych BTMs należą produkty kościotworzenia wydzielane przez osteoblasty oraz produkty degradacji kolagenu zachodzące podczas resorpcji kości. Badania kliniczne wykazały, że wczesne zmiany w BTMs są związane z długotrwałymi zmianami BMD u kobiet przyjmujących leki antyresorpcyjne lub anaboliczne (34, 35).

Kość podlega ciągłej przebudowie. Procesy resorpcji trwają ok 4-6 tygodni, podczas których osteoklasty tworzą jamy, uwalniając jednocześnie wapń do krwioobiegu. Resorpcja stymuluje natomiast procesy syntezy kości, a uzupełnienie wytworzonych jam przez osteoblasty trwa ok 4-5 miesięcy (36).

Oznaczenie BTMs po 3–6 miesiącach doustnej terapii bisfosfonianami, daje możliwość oceny skuteczności wdrożonego leczenia przed oczekiwaniem na wykonanie kontrolnej densytometrii po 1-2 latach leczenia. W badaniach wykazano również, że znaczące spadki BTMs po kilku miesiącach leczenia, lepiej korelowały z redukcją złamań związanych z terapią antyresorpcyjną, niż wzrost BMD (37-39). Stwierdzono także obserwowany w pierwszej kolejności po wdrożeniu terapii bisfosfonianami spadek stężenia CTX-I (maksymalny po ok 2 miesiącach). Stężenie PINP osiągało najniższe wartości po 6 miesiącach od początku leczenia (40).

W 2010 roku Międzynarodowa Fundacja Osteoporozy (ang. *International Osteoporosis Foundation*, IOF) i Międzynarodowa Federacja Chemii Klinicznej

i Medycyny Laboratoryjnej (ang. *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*) wydały rekomendację, aby jako referencyjne stosować oznaczenia CTX-I jako markera resorpcji kości oraz PINP jako markera syntezy kości (32, 41). W przypadku pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, można zastosować oznaczenie frakcji kostnej fosfatazy alkalicznej (BALP). Aby zminimalizować wpływ spożywanych posiłków oraz zmienność dobową w różnicach stężeń markerów, krew do oznaczenia BTMs powinna być pobierana rano na czczo. Należy także pamiętać, że niedługie w czasie złamanie może przejściowo podnieść stężenie BTMs, więc wówczas wzrost stężenia BTMs nie powinien być interpretowany jako niepowodzenie wdrożonego leczenia osteoporozy.

U kobiet po menopauzie opisywane są wyższe wartości BTMs, stwierdzane od czasu wystąpienia ostatniej miesiączki. Związane jest to ze spadkiem krążącego estradiolu, co powoduje zwiększony obrót kostny z większym wzrostem aktywności osteoklastów (36). Jednak niepodwyższone wartości CTX-I nie wykluczają wystąpienia osteoporozy. W badaniu TRIO, aż 20% kobiet w okresie pomenopauzalnym z rozpoznaną osteoporozą miało wartości CTX-I poniżej zakresu referencyjnego dla kobiet w okresie premenopauzalnym (42). Potwierdza to, że BTMs nie mogą być wykorzystywane do diagnostyki osteoporozy. Dopiero znacznie podwyższone wartości BTMs mogą wskazywać na konieczność przeprowadzenia dalszej diagnostyki w kierunku przyczyn wtórnych osteoporozy (36). W związku z brakiem możliwości wykorzystania BTMs do diagnostyki osteoporozy, oznaczanie BTMs głównie można wykorzystać do monitorowania wdrożonego leczenia. Aby ocenić skuteczność leczenia oraz czy zmiana w stężeniu BTMs jest istotna, zaleca się porównanie zaobserwowanej zmiany z najmniejszą istotną zmianą (ang. *least significant change*, LSC). Wyliczana jest ona ze wzoru $LSC = 2,77 * \text{współczynnik wariancji\% (CV)}$ (36). Dla bisfosfonianów, Międzynarodowa Fundacja Osteoporozy (IOF) wydała zalecenia, aby ocenić LSC dla CTX-I i PINP w momencie rozpoczęcia leczenia oraz po 3 miesiącach od jego rozpoczęcia. Jako skuteczność leczenia, przyjęto tam spadek stężenia tych markerów powyżej LSC, ustalonej na podstawie badania TRIO jako obniżenie stężenia CTX-I o 56%, a PINP o 38% (43). W zaleceniach polskich opisuje się natomiast LSC na poziomie 25%, czyli jako istotną zmianę PINP i CTX przyjmuje się zmianę powyżej tej wartości (24). Inną metodą oceny skuteczności leczenia jest obniżenie stężenia BTMs do zakresu dolnej połowy wartości referencyjnych dla młodych i zdrowych kobiet w okresie przedmenopauzalnym. Wadą tej metody jest fakt, że nie wszystkie kobiety

z rozpoznaniem osteoporozy mają podwyższone wartości BTMs. Powoduje to, że nie można jej zastosować u wszystkich pacjentek (36). Ocenę zmiany wartości powyżej LSC wykorzystuje się także w ocenie BMD. Znacząca zmiana wartości BMD powinna być równa lub wyższa niż LSC wyliczona dla danego ośrodka lub wyznaczona przez towarzystwa osteoporotyczne. W polskich zaleceniach przyjęto wartości LSC dla odcinka L1-L4 kręgosłupa – 4,4%, dla szyjki kości udowej 5,8%, dla całego biodra – 4,2%. Aby móc porównać wyniki, należy je oznaczać w jednej pracowni, na tym samym aparacie (24).

1.4.2.1. N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I (PINP)

PINP powstaje podczas syntezy nowego kolagenu typu I z prokolagenu typu I. W macierzy kostnej proteazy odcinają PINP od końca aminowego (N) i PICP od końca karboksylowego (C) prokolagenu typu I, dając w wyniku dojrzały kolagen typu I. PINP i PICP przechodzą do krwioobiegu. W krążeniu PINP funkcjonuje jako oryginalny trimeryczny PINP oraz monomeryczne i dimeryczne produkty jego degradacji. Dostępne testy mierzą albo potrójnie helikalny PINP albo całkowity PINP, który obejmuje wszystkie jego formy (44). Kolagen typu I jest głównym białkiem strukturalnym w kościach, stanowi ok 90-95% wszystkich składników organicznych kości, dlatego oznaczanie produktów ubocznych jego syntezy wydaje się być jak najbardziej uzasadnione (20, 41, 45). Stężenia PINP w surowicy odzwierciedlają ilość tworzącej się nowej kości szkieletowej (44). W związku z tym, możemy spodziewać się podwyższonych wartości PINP w chorobach charakteryzujących się wysokim obrotem kostnym, takich jak: choroby metaboliczne kości (w tym osteomalacja i choroba Pageta), zaburzenia endokrynologiczne (w tym tyreotoksykoza i pierwotna nadczynność przytarczyc) oraz złośliwe choroby kości, takie jak szpiczak mnogi (41). Chociaż PINP pochodzi głównie z kości, niewielkie ilości kolagenu typu I, a zatem i PINP, dostają się do krwioobiegu z innych tkanek, takich jak skóra, ścięgna, więzadła, chrząstka i tkanki śródmiąższowe (46). Monitorowanie stężenia PINP w surowicy może być szczególnie przydatne klinicznie, gdyż jest ono stosunkowo niewrażliwe na wpływ pokarmu i rytmu okołodobowego, a w badaniach klinicznych wykazano, że stężenie tego markeru wzrasta dynamicznie w odpowiedzi na wprowadzane leczenie anaboliczne, m.in. teryparatydem (44, 45, 47). Przyjęto, że jako odpowiedź biologiczną na wprowadzoną terapię

anaboliczną osteoporozy można uznać wzrost stężenia PINP > 10 mcg/l od wartości wyjściowej (44).

1.4.2.2. C-końcowy telopeptyd kolagenu typu I (CTX-I)

CTX-I jest produktem degradacji kolagenu typu I. Jest to usieciowany oktapeptyd C-końcowej cząsteczki kolagenu typu I, uwalniany podczas resorpcji kości (33). Proces ten zachodzi pod wpływem katepsyny K (32). Udowodniono, że stężenie CTX-I wzrasta po menopauzie, a jego stężenie może prognozować ryzyko wystąpienia złamań szyjki kości udowej (48). Wykazano także, że stężenie tego markera maleje pod wpływem skutecznej terapii antyresorpcyjnej, więc można go używać celem monitorowania leczenia osteoporozy (33). Stężenie CTX-I wykazuje zmienność dobową, ze szczytem w drugiej połowie nocy. Stwierdzono także wpływ posiłku na stężenie CTX-I w surowicy, dlatego do badań zaleca się pobranie próbki krwi rano na czczo (49).

1.4.2.3. Osteoprotegeryna (OPG)

OPG jest syntetyzowana przez osteoblasty i działa jako receptor dla RANKL. Poprzez wiązanie się z RANK, zapobiega osteoklastogenezie. Powoduje to hamowanie resorpcji kości (32). OPG w swojej funkcji przypomina białko ostrej fazy – jej stężenie może wzrastać w stanach zapalnych o różnej etiologii. Stężenie OPG koreluje także dodatnio z wiekiem, a jej wzrost jest szczególnie widoczny u kobiet po 60 roku życia oraz u mężczyzn po 70 roku życia (50).

Celowość oznaczania OPG wymaga jeszcze dalszych badań, aby ocenić jej przydatność kliniczną (51). Dotychczasowe wyniki dotyczące roli oznaczania OPG jako markera obrotu kostnego pozostają niejednoznaczne. Wielu danych dostarczyło badanie TROMSO prowadzone przez Jorgensen i wsp., opisane w kilku publikacjach (52-54). Wysokie stężenia OPG korelowały dodatnio z ryzykiem złamań osteoporotycznych szyjki kości udowej (52). Wykazano także dodatnią korelację wysokiego stężenia OPG ze złamaniami kompresyjnymi kręgów oraz z niższymi wartościami BMD (53, 54). Wyniki te dotyczyły kobiet po menopauzie, nie będących na hormonalnej terapii zastępczej. W badaniu Kudlacek i wsp. nie wykazano natomiast korelacji pomiędzy stężeniami OPG a BMD (50).

OPG znajduje także coraz większe zastosowanie w kardiologii. Udowodniono, że stężenie OPG jest istotnie wyższe u pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-

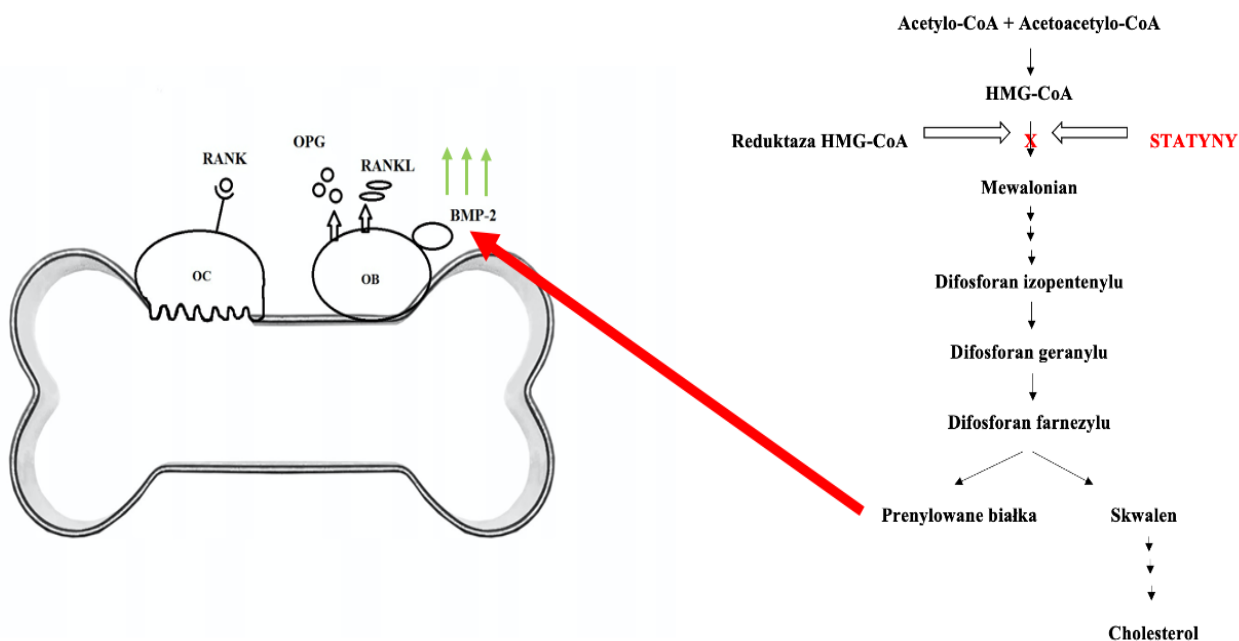
naczyniową (55). Rozważana jest także rola oznaczania OPG jako parametru pomagającego oceniać ryzyko sercowo-naczyniowe (56).

1.5. Wpływ statyn na metabolizm kostny

1.5.1. Wpływ statyn na syntezę kości

Bezpośredni wpływ statyn na tkankę kostną jest złożony. Pierwsze doniesienia, że leczenie statynami zwiększa kościotworzenie zarówno *in vitro* jak i u gryzoni, pojawiły się w 1999 roku. Mundy i wsp. wykazali wówczas, że zarówno iniekcje podskórne, jak i podaż doustna lowastatyny i simwastatyny nasilały procesy tworzenia kości oraz powodowały zwiększenie objętości kości gąbczastej. Efekt ten był związany głównie ze zwiększoną ekspresją genu białka morfogenetycznego kości 2 (BMP-2) (57). W innych badaniach również potwierdzano, że statyny pobudzają ekspresję mRNA dla białka BMP-2 (58). Białko to odgrywa kluczową rolę w procesie różnicowania osteoblastów. Stymulacja ekspresji mRNA powoduje zwiększenie stężenia BMP-2, a co za tym idzie, zwiększoną syntezę tkanki kostnej. Wzrost mRNA BMP-2 potwierdzono podając rosuwastatynę lokalnie do szpiku kostnego kości piszczelowej królików. Lek był podawany za pomocą wchłanialnej gąbki kolagenowej jako nośnika. Po 4 tygodniach stwierdzono istotnie wyższe wartości mRNA BMP-2 w tkance kostnej przylegającej do włożonej gąbki. Ponadto wzrost ten dodatnio korelował ze stężeniem podanej rosuwastatyny (59).

Dokładny mechanizm, za pomocą którego statyny zwiększają kościotworzenie, pozostaje wciąż nie w pełni wyjaśniony. Jedną z możliwości stanowi teoria, że małe prenylowane białka, produkty uboczne szlaku mewalonianowego, regulują ujemnie ekspresję BMP-2. Poprzez hamowanie szlaku mewalonianowego i zapobieganie prenylacji, wzrastać może ekspresja BMP-2, powodując zwiększoną proliferację i różnicowanie się osteoblastów, a następnie nasilenie tworzenia się kości (60).



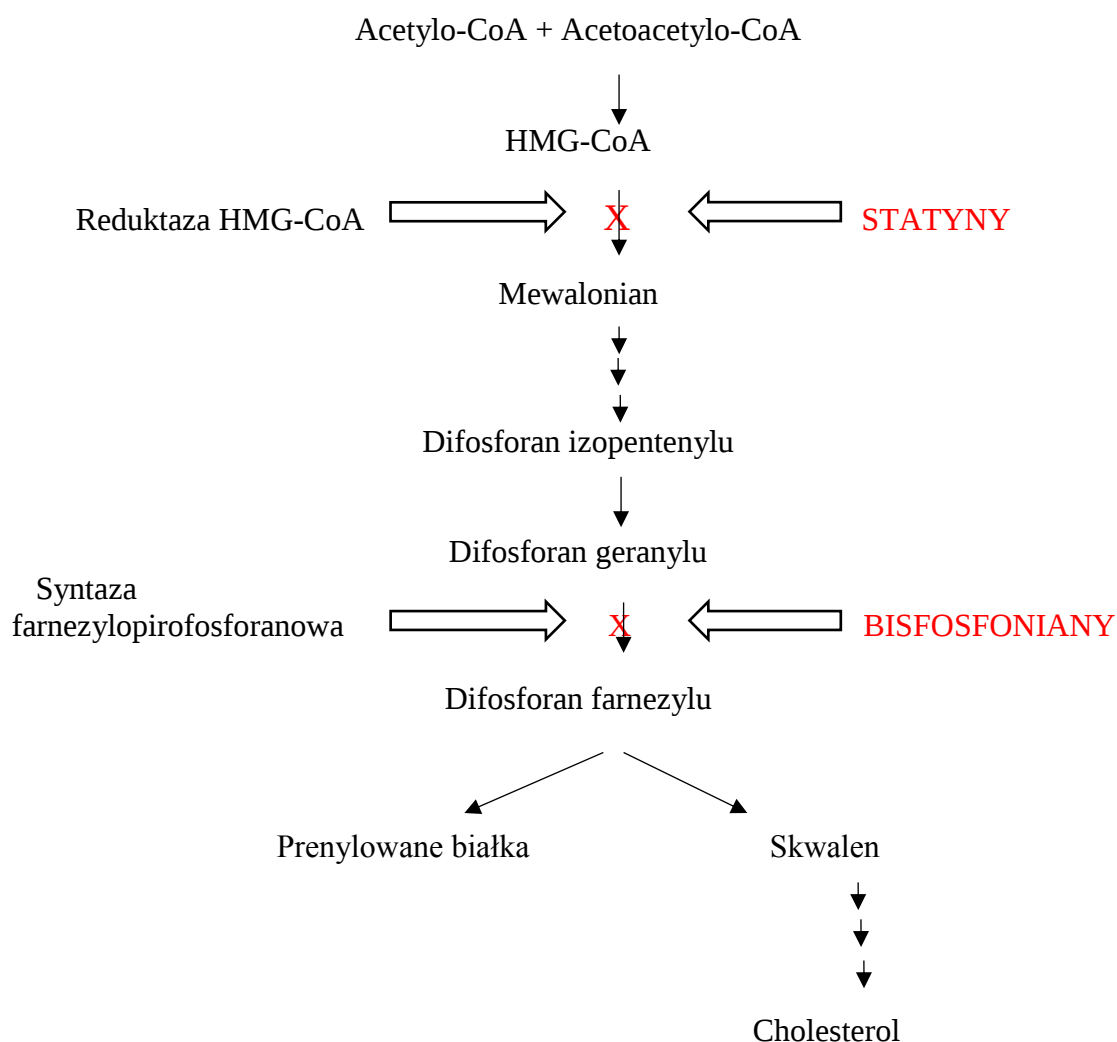
Rycina 8. Wpływ statyn na syntezę kości (opracowanie własne).

1.5.2 Wpływ statyn na resorpcję kości

Badania *in vitro* wykazały, że statyny mają także bezpośrednie działanie hamujące aktywność osteoklastów (2). Statyny hamują reduktazę HMG-CoA na szlaku metabolizmu cholesterolu. Bezpośrednią konsekwencją tego hamowania jest zmniejszona synteza mewalonianu i innych pochodnych poliizoprenowych w tym szlaku biochemicznym. Prekursory izoprenoidów, takie jak difosforan geranylu i difosforan farnezylu, mają zasadnicze znaczenie dla potranslacyjnej modyfikacji białek (prenylacji). Białka aktywowane poprzez prenylację biorą udział w różnych zdarzeniach transdukcji sygnału, takich jak modelowanie cytoszkieletu. Dzięki prenylacji, białka są zdolne m.in. do zakotwiczenia się w błonie osteoklastów, a proces ten jest niezbędny do ich prawidłowego funkcjonowania (61). Poprzez pośrednie hamowanie prenylacji, statyny mogą zaburzać prawidłowe funkcjonowanie osteoklastów.

Bisfosfoniany zawierające azot, jeden z silnych środków antyresorpcyjnych, również działają na szlak cholesterolu, ale na dalszym etapie biochemicznym. Hamują enzym syntazę farnezylopirofosforanową, co prowadzi do hamowania prenylacji białek, a następnie do indukcji apoptozy osteoklastów. Poprzez ten mechanizm zarówno statyny jak i bisfosfoniany zmniejszają ilość i aktywność osteoklastów (62-64). Wspólny mechanizm działania statyn i bisfosfonianów potwierdzono w badaniu Grasser i wsp.,

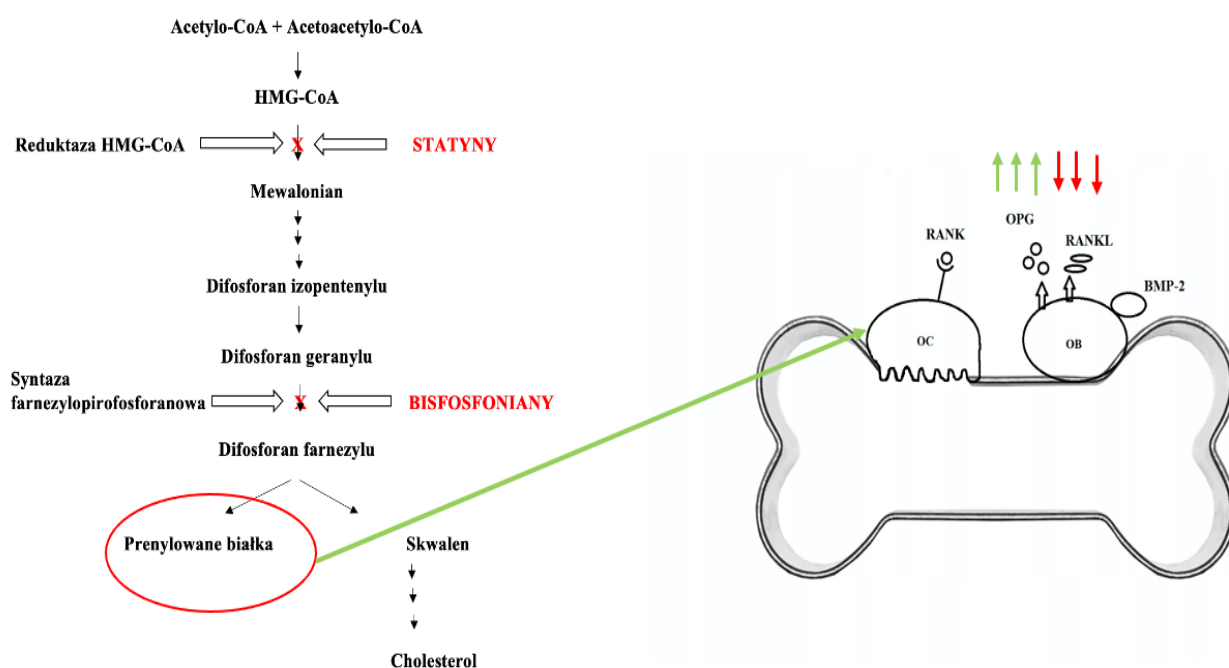
w którym oceniano funkcjonowanie osteoklastów po wdrożeniu leczenia lowastatyną (w hodowanych komórkach szpików kostnych szczurów). Leczenie lowastatyną hamowało różnicowanie osteoklastów i resorpcję kości poprzez zmniejszenie geranylacji białek prenylowanych. Tak jak opisano powyżej, hamowanie geranylacji i farnezylacji jest także mechanizmem działania bisfosfonianów zawierających azot, które są powszechnie stosowane w leczeniu osteoporozy (58, 65).



Rycina 9. Biosynteza cholesterolu. Mechanizm działania statyn i bisfosfonianów (opracowanie własne).

Statyny stymulują także wzrost ekspresji osteoprotegeryny (OPG), która hamuje aktywność osteoklastów. Leczenie atorwastatyną pierwotnych komórek osteoblastów wykazało podwyższony poziom OPG (66). OPG wiążąc RANKL, blokowała wiązanie RANKL z receptorem RANK. Powodowało to zahamowanie aktywności osteoklastów. Zwiększoną ekspresję OPG stwierdzono także w badaniu z zastosowaniem simwastatyny

(58). W badaniu przeprowadzonym przez Ahna i wsp. stwierdzono, że simwastatyna hamuje aktywację osteoklastów poprzez hamowanie RANKL oraz indukowane przez RANKL różnicowanie się komórek monocytów w osteoklasty (67). Także Kaji i wsp. przeprowadzili badanie na hodowlach mysich komórek kostnych, aby zweryfikować mechanizm, za pomocą którego statyny hamują resorpcję kości. Wykazali oni, że mevastatyna i simwastatyna zwiększały poziom mRNA OPG w hodowlach komórek kostnych myszy, a także zmniejszały poziom mRNA RANKL (68).



Rycina 12. Wpływ statyn na resorpcję kości (opracowanie własne).

1.5.3 Wpływ statyn na mikrostrukturę kości w modelach zwierzęcych

W badaniach potwierdzano także wpływ powyżej opisywanych mechanizmów na mikrostrukturę i właściwości biochemiczne kości. Stosowanie dojelitowe simwastatyny u szczurów po owariektomii spowodowało wzrost objętości kości gąbczastej o 23% w porównaniu do grupy szczurów otrzymującej placebo. Stwierdzono także wzrost wytrzymałości kości gąbczastej na ściskanie (69). Dwa lata później autorzy pracy opisywanej powyżej wykazali także, że podaż dojelitowa simwastatyny u szczurów po owariektomii spowodowała wzrost wytrzymałości na zginanie trzonu kości piszczelowej oraz wzrost wskaźnika tworzenia kości gąbczastej. W grupie otrzymującej statynę

stwierdzono także mniejszą redukcję kości gąbczastej kości piszczelowej i trzonu kręgowego niż w grupie otrzymującej placebo (70). W badaniu El-Nabrawi i wsp. oceniano właściwości kości szczurów po owariektomii poddanych leczeniu statyną. Badanie histopatologiczne kości grupy leczonej doustnie atorwastatyną, wykazało większą ilość beleczek kostnych, osteoblastów oraz więcej naczyń krwionośnych niż w grupie bez wdrożonego leczenia (71). Także Kaleagasioglu i wsp. wykazali, że doustne podawanie rosuwastatyny i atorwastatyny przez trzy tygodnie znacząco poprawiło właściwości fizyczne kości szczurów takie jak: wytrzymałość na rozciąganie, moduł sprężystości i granica plastyczności (72).

1.5.5 Wpływ statyn na markery obrotu kostnego i gęstość mineralną kości w modelach zwierzęcych

W badaniach eksperymentalnych oceniano także wpływ statyn na metabolizm kostny poprzez oznaczanie BTMs i BMD. El-Nabrawi i wsp. w badaniu przeprowadzonym na szczurach wykazali istotny spadek markerów obrotu kostnego takich jak fosfataza alkaliczna (ALP), osteokalcyna i fosfor nieorganiczny w grupie szczurów, u których podawana była doustnie atorwastatyna. W grupie kontrolnej szczurów po owariektomii, stwierdzono wyższe stężenia badanych markerów. Atorwastatyna zatem tłumiała zmiany wywołane przez owariektomię, powodowała zmniejszenie metabolizmu kości oraz zwiększenie aktywności osteogennej (71). W innym badaniu przeprowadzonym na szczurach przez Chang i wsp. również wykazano pozytywny wpływ atorwastatyny na metabolizm kostny. Podawanie atorwastatyny zwiększyło stężenie ALP i znacząco obniżyło markery resorpcji kości, takie jak stosunek Ca/Crea w 24-godzinnej zbiorce moczu, stosunek P/Crea i poziom IL-6 w surowicy. Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic pomiędzy grupami przyjmującymi różne dawki atorwastatyny (73). Innych wyników dostarczyło badanie Gradosova i wsp.. W pracy tej nie odnotowano istotnych różnic w wartościach PINP i CTX-I pomiędzy grupą badaną szczurów – otrzymującą atorwastatynę w iniekcjach przez 8 tygodni, a grupą kontrolną otrzymującą wodę do iniekcji (aqua pro injectone). W grupie przyjmującej atorwastatynę zaobserwowano natomiast spadek BALP i zwiększoną ekspresję BMP-2 w proksymalnej części piszczeli przy użyciu analizy Western blot (74). W badaniu opublikowanym przez Shahrezaee i wsp. oceniano wpływ różnych statyn (atorwastatyny, simwastatyny i lowastatyny) na BMD u szczurów po owariektomii. Już po 60 dniach stosowania statyn wykazano znaczący wzrost stężenia wapnia w surowicy, zwiększoną ekspresję genów

osteogenezy oraz zwiększoną BMD wśród szczurów leczonych lowastatyną i simwastatyną w porównaniu do grupy bez wdrożonego leczenia. Należy podkreślić, że nie wykazano takiego wpływu atorwastatyny na badane parametry (75). BMD u szczurów po owariektomii oceniali także Uyar i wsp.. Podzielili oni badane szczury na 7 podgrup. 5 podgrup zostało poddanych leczeniu: atorwastatyną, ryzedronianem sodu (z grupy bisfosfonianów), cytrynianem kłomifenu, 17beta-estradiolem oraz raloksyfenem. Dwie grupy kontrolne (jedna po owariektomii, druga bez owariektomii) nie otrzymywały leczenia. BMD kości udowej były istotnie niższe u szczurów po owariektomii w porównaniu do szczurów nie poddanych owariektomii. W grupie leczonej statyną, oceniana BMD była istotnie wyższa niż u szczurów po owariektomii bez wdrożonego leczenia. Podobny wynik uzyskano w grupie leczonej ryzedronianem sodu. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy szczurami po owariektomii a szczurami leczonymi cytrynianem kłomifenu, 17beta-estradiolem oraz raloksyfenem. W badaniu tym wykazano protekcyjne działanie atorwastatyny (podobnie jak bisfosfonianów) na BMD (76). Parametry BMD czy T-score czasami mogą być natomiast zbyt mało czułymi wskaźnikami poprawy metabolizmu kostnego, zwłaszcza przy ocenie po krótkim czasie stosowania czynnika zewnętrznego. W badaniu Kaleagesioglu i wsp. nie wykazano wpływu rosuwastatyny, atorwastatyny i lowastatyny (w dawkach 20-40 mg/kg, po 3 miesiącach stosowania) na BMD i T-score, ale znaleziono znaczącą poprawę właściwości biochemicznych próbek pobranych z kości piszczelowej - wytrzymałość na rozciąganie, moduł sprężystości, granicę plastyczności, wykazując w ten sposób korzystne działanie statyn na tkankę kostną (77).

2. Cele pracy

- I. Ocena wpływu terapii statynami na gęstość mineralną kości i wybrane markery obrotu kostnego (markery syntezy oraz resorpcji kości) u kobiet po menopauzie z dyslipidemią.
- II. Porównanie wpływu dwóch najczęściej stosowanych aktualnie statyn (rosuwastatyny jako statyny hydrofilnej oraz atorwastatyny jako statyny lipofilnej) na powyższe parametry.

3. Pacjenci i metody

3.1 Grupa badana

W badaniu planowano udział kobiet w okresie pomenopauzalnym (określanym jako okres powyżej 12 miesięcy od wystąpienia ostatniej miesiączki) i poniżej 65 roku życia z dotychczas nieleczoną dyslipidemią. Badanie zakładało strukturę grupy badanej zbliżoną do struktury populacji. Pacjentki musiały wyrazić świadomą zgodę na udział w badaniu.

Kryteria wyłączenia z badania:

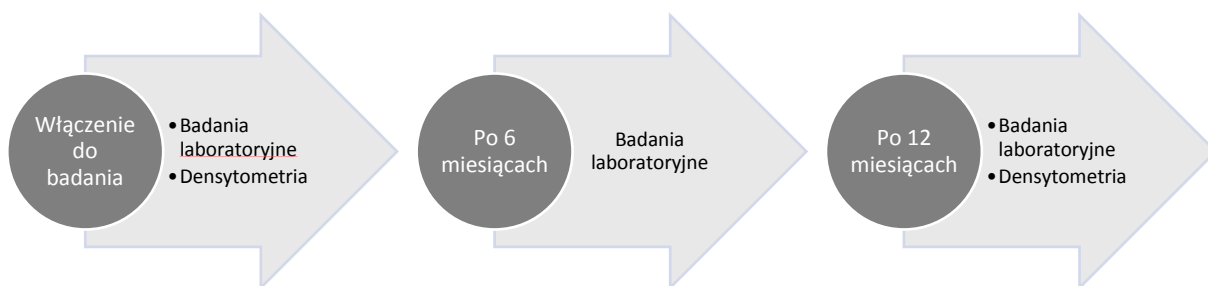
- przewlekła choroba nerek w stadium G4 i G5
- ostre uszkodzenie nerek
- BMI <18 lub >35kg/m²
- niewyrównane choroby endokrynologiczne takie jak:
 - nadczynność i niedoczynność przytarczyc
 - nadczynność i niedoczynność kory nadnerczy
 - zespół Cushinga
 - hiperaldosteronizm
 - nadczynność lub niedoczynność tarczycy
 - cukrzyca typu 1 lub 2
- jadłowstręt psychiczny
- zaburzenia wchłaniania
- przewlekła obturacyjna choroba płuc
- astma
- aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) lub asparaginianowej (AST) 3x powyżej górnej granicy normy
- choroby hematologiczne – białaczki, chłoniaki, szpiczak
- reumatoidalne zapalenie stawów
- aktywna choroba nowotworowa
- potwierdzona osteoporoza wymagająca leczenia farmakologicznego
- nikotynizm (powyżej 10 papierosów/dobę)
- przewlekłe stosowanie leków takich jak:

- glikokortykosteroidy układowe
- leki przeciwpadaczkowe
- heparyna
- doustne antykoagulanty
- leki przeciwgruźlicze
- chemioterapeutyki
- tetracykliny.

Do badania zostały ostatecznie włączone 34 kobiety ze świeżo rozpoznaną i dotychczas nieleczoną dyslipidemią, wymagającą włączenia farmakoterapii statyną. Pacjentki rekrutowano na Oddziale Nadciśnienia Tętniczego i Zaburzeń Metabolicznych Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego w Poznaniu oraz w przyszpitalnej Poradni Zaburzeń Metabolicznych. Mniejsza niż założona liczebność grupy badanej wynikała w dużej mierze z prowadzenia badania w trakcie pandemii COVID-19. Przyczyniło się to do ograniczenia przyjęć planowych na Oddział Nadciśnienia Tętniczego i Zaburzeń Metabolicznych oraz do znacznej redukcji wizyt w Poradni Zaburzeń Metabolicznych z powodu przejścia na zalecany wówczas tryb udzielania porad medycznych poprzez teleporady. Na małą liczebność grupy badanej miała także wpływ generalna niechęć (zwłaszcza wśród kobiet) do przyjmowania leków z grupy statyn oraz niski „compliance” (postępowanie zgodne z zaleceniami lekarskimi). Zagadnienie to rozwinięto w podrozdziale pracy zatytułowanym: Ograniczenia pracy.

3.2 Metodologia

Badanie zakładało ocenę gęstości mineralnej kości oraz markerów obrotu kostnego u kobiet z dyslipidemią przed i po włączeniu do leczenia statyny. Projekt zakładał losowy przydział pacjentek do dwóch grup – w pierwszej grupie zaplanowano zastosować do leczenia atorwastatynę (w dawce początkowej 20mg/dobę), a w drugiej rosuwastatynę (w dawce początkowej 5-10mg/dobę). Dopuszczane było zwiększenie dawki stosowanego leku, jeżeli w kontroli nie uzyskano docelowych stężeń LDL-C.



Rycina 11. Schemat badania.

Pacjentki zostały poproszone o zachowanie dotychczasowego stylu życia (w tym dietę oraz aktywność fizyczną) w trakcie trwania badania. Weryfikowano powyższe ustalenia w ankiecie autorskiej przeprowadzanej na każdym etapie trwania badania. Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (nr 1292/18).

3.2.1. Badanie przedmiotowe

U wszystkich badanych kobiet zostały wykonane podstawowe pomiary antropometryczne – wzrost i masa ciała oraz obwód talii i bioder. Na podstawie tych pomiarów wyliczono wskaźnik masy ciała (Body Mass Index, BMI) oraz wskaźnik talia-biodra (Waist-Hip Ratio, WHR).

3.2.1.1. Wskaźnik masy ciała (body mass index, BMI)

BMI wyliczany jest ze wzoru:

$$\text{BMI} = \text{masa ciała [kg]} / \text{wzrost}^2 [\text{m}^2]$$

Na podstawie wyniku BMI pacjenci są kwalifikowani do następujących grup:

Tabela 5. Klasyfikacja masy ciała na podstawie BMI (78).

KATEGORIA	WARTOŚĆ BMI [kg/m ²]
Ciężka niedowaga	<16,5
Niedowaga	16,5-18,5
Prawidłowa masa ciała	18,5-24,9
Nadwaga	25-29,9
Otyłość I stopnia	30-34,9
Otyłość II stopnia	35-39,9
Otyłość III stopnia	≥ 40

3.2.1.2. Obwód talii (waist circumference, WC) i wskaźnik talia-biodra (waist-hip ratio, WHR)

WC i WHR są parametrami antropometrycznymi, które pozwalają ocenić także otyłość brzuszną oraz pośrednio ilość tłuszczu trzewnego, przez co mogą lepiej korelować z ryzykiem sercowo-naczyniowym niż powszechnie stosowany BMI. Obwód talii jest mierzony w połowie odległości między dolnym łukiem żebrowym a górnym brzegiem grzebienia kości biodrowej.

Normy wg WHO zalecają następujące postępowania w zależności od wartości WC (6):

1. U mężczyzn ≥ 94 cm, a u kobiet ≥ 80 cm są opisywane jako wartości graniczne. Zaleca się wówczas nie zwiększać dalej masy ciała.
2. Wartości u mężczyzn ≥ 102 cm, a u kobiet ≥ 88 cm są uznawane za nieprawidłowe i zaleca się już wówczas redukcję masy ciała.

Obwód bioder powinien być mierzony poniżej talerzy biodrowych, w miejscu największej wypukłości mięśni pośladkowych lub na wysokości kolców biodrowych przednich górnych.

Parametr WHR wyliczany jest ze wzoru:

$WHR = \text{obwód talii [cm]} / \text{obwód bioder [cm]}$ (79).

3.2.2. Badania laboratoryjne

Na potrzeby badania zostały wykonane oznaczenia wybranych markerów obrotu kostnego: N-końcowego propeptydu prokolagenu typu I, C-końcowego telopeptydu kolagenu typu I, osteoprotegeryny oraz podstawowe badania laboratoryjne: profil lipidowy (stężenie cholesterolu całkowitego, HDL-C, LDL-C oraz triglicerydów), kreatynina, ALT, AST, fosfataza zasadowa (ALP), wapń, fosforany, witamina 25(OH)D. Badania laboratoryjne oznaczono przed włączeniem statyny oraz po 6 i 12 miesiącach od jej włączenia. Oznaczenia wykonano w laboratorium Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego przy ulicy Szamarzewskiego 84. Stężenie N-końcowego propeptydu prokolagenu typu I, C-końcowego telopeptydu kolagenu typu I i osteoprotegeryny oznaczono metodą immunoenzymatyczną (ELISA), natomiast pozostałe parametry (profil lipidowy, kreatynina, ALT, AST, ALP, gospodarka wapniowo-fosforanowa, witamina D) za pomocą zestawów komercyjnych. Badania były wykonywane u Pacjentelek będących na czczo, w godzinach porannych.

3.2.2.1. CTX-I (C-końcowy telopeptyd kolagenu typu I)

Krew od Pacjentelek była pobierana do probówek na surowicę, następnie przechowywana przez ok 10-20 minut w temperaturze pokojowej, odwirowywana z prędkością 2000-3000 obr./min., rozlana do probówek o pojemności 1,5 ml i zamrożona w temperaturze -20 stopni Celsjusza.

Parametr ten oznaczono za pomocą testu ELISA z firmy IDS.

3.2.2.2. PINP (N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I)

Krew od Pacjentelek była pobierana do probówek na surowicę, następnie przechowywana przez ok 10-20 minut w temperaturze pokojowej, odwirowywana z prędkością 2000-3000 obr./min., rozlana do probówek o pojemności 1,5 ml i zamrożona w temperaturze -20 stopni Celsjusza.

Parametr ten oznaczono za pomocą testu ELISA z firmy Cloud-Clone Corp.

3.2.2.3. OPG (OSTEOPROTEGERYNA)

Krew od PacjenteK była pobierana do probówek na surowicę, następnie przechowywana przez ok 10-20 minut w temperaturze pokojowej, odwirowywana z prędkością 2000-3000 obr./min., rozlana do probówek o pojemności 1,5 ml i zamrożona w temperaturze -20 stopni Celsjusza.

Parametr ten oznaczono za pomocą testu ELISA z firmy BioVendor.

3.2.3. Badanie densytometryczne

Pacjentkom zaplanowano wykonanie densytometrii nasady bliższej kości udowej oraz odcinka lędźwiowego kręgosłupa. Densytometrię wykonywano przed włączeniem statyny oraz po 12 miesiącach jej stosowania. Gęstość mineralną kości (BMD) oceniono w badaniu densytometrycznym metodą absorpcjometrii dwuenergetycznej (DXA) bliższego końca kości udowej (opisaną wartościami BMD oraz T-score dla szyjki kości udowej (neck) i biodra (total hip) oraz odcinka lędźwiowego kręgosłupa (opisaną wartościami BMD oraz T-score dla kręgosłupa lędźwiowego(spine)).

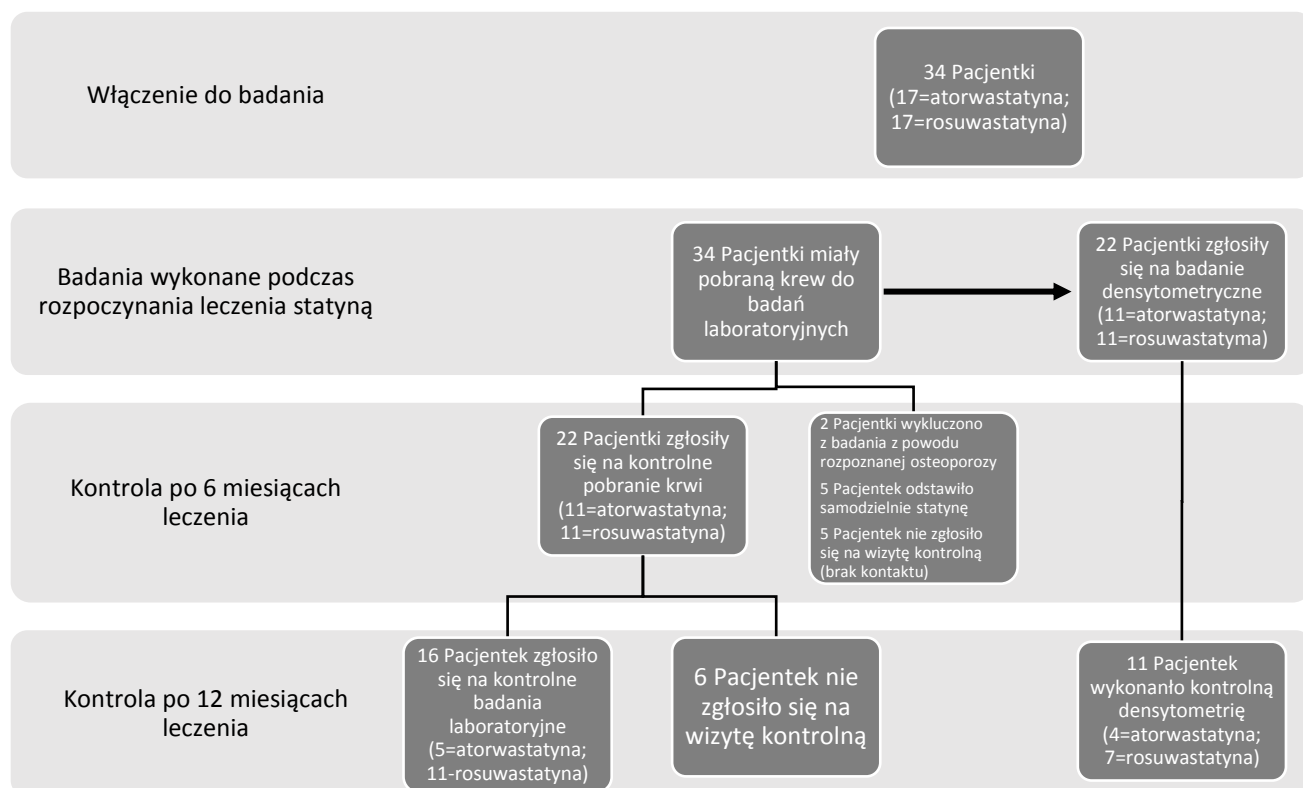
Badania wykonywano w Pracowni Densytometrii Synexus Polska Oddział w Poznaniu za pomocą aparatu Hologic Discovery Wi S/N: 88011. Procentowy błąd pomiaru dla wykorzystywanego densytometru wynosi CV = 1%.

3.3 Przebieg badania

Wszystkie zrekrutowane PacjenteK miały wykonane badania laboratoryjne w momencie włączenia do badania. 22 PacjenteK zgłosiły na badanie densytometryczne. Na badanie po 6 miesiącach zgłosiły się 22 PacjenteK. 2 pacjentki zostały wykluczone z uwagi na rozpoznaną osteoporozę wymagającą włączenia właściwego leczenia, 5 pacjentek przerwało terapię statyną, 5 pacjentek nie zgłosiło się na zaplanowaną wizytę kontrolną. Po 12 miesiącach wykonano kontrolne badania laboratoryjne u 16 kobiet, 6 pacjentek nie zgłosiło się na wizytę kontrolną. Kontrolne badanie densytometryczne wykonano u 11 kobiet. Mała liczba wykonanych densytometrii związana była z wykonywaniem badania w ośrodku pozaszpitalnym. Odbywało się to w trakcie pandemii COVID-19, a ośrodek w miesiącach największej ilości zachorowań pozostawał zamknięty. Część pacjentek nie zdecydowała się pójść na badanie także w trakcie funkcjonowania ośrodka z uwagi na lęk przed zachorowaniem na COVID-19. Okres

pandemii był także powodem niestawienia się części pacjentek na zaplanowane wizyty kontrolne, na których były wykonywane kontrolne badania laboratoryjne.

Ostateczną grupę zrekrutowanych pacjentek przedstawiono poniżej:



Rycina 14. Przebieg badania.

3.4 Analiza statystyczna wyników

Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu pakietu IBM SPSS Statistics 26. Za jego pomocą wykonano test t Studenta dla prób niezależnych oraz zależnych. Siłę różnicy w tym teście mierzono dodatkowo za pomocą wskaźnika d Cohena. Jej wartości $< 0,5$ uznawano za efekt słaby, pomiędzy $0,5$ a $0,8$ jako efekt umiarkowany, $d > 0,8$ jako efekt silny (80). Za poziom istotności w niniejszym rozdziale uznano $\alpha = 0,05$. Z kolei wartości p w przedziale między $0,05$, a $0,1$ traktowano jako istotne na poziomie tendencji statystycznej. Wykorzystano poziom tendencji statystycznej z uwagi na małą liczebność grupy badanej. Wskaźnik istotności statystycznej zależy od wielkości badanej populacji, a mała populacja odpowiedzialna jest za spadek mocy testu. Dodatkowo, aby sprawdzić jak duża była różnica między porównywanymi grupami obliczono wartość wskaźnika siły efektu d Cohena, definiowanego jako wystandaryzowana różnica między średnimi (różnica pomiędzy średnimi podzielona przez odchylenie standardowe próby) (81, 82).

4. Wyniki

Charakterystykę grupy badanej w momencie włączenia do badania przedstawiono w tabeli nr 6:

Tabela 6. Charakterystyka grupy badanej w momencie włączenia do badania (n=34).

	Średnia (M)	Mediana (Me)	SD
Wiek [lata]	58,65	60	5,59
Masa ciała [kg]	74,59	69	16,57
Wzrost [cm]	163,29	164	6,03
BMI [kg/m²]	27,69	26,09	5,31
Obwód talii [cm]	92,21	88	15,86
Obwód bioder [cm]	106,91	105	10,32
WHR	0,86	0,86	0,09
CHOL-C [mmol/l]	6,38	6,2	1,1
LDL-C [mmol/l]	4,11	4,05	1,0
HDL-C [mmol/l]	1,61	1,5	0,46
TG [mmol/l]	1,81	1,41	1,08
Kreatynina [mmol/l]	66,17	64	11,57
AlAT [U/L]	32,79	25,5	22,13
AspAT [U/L]	26,15	23	22,14
Wapń [mmol/l]	2,46	2,5	0,17
Fosforany [mmol/l]	1,29	1,23	0,19
Witamina D [ng/mL]	19,84	19,00	8,66
ALP [U/L]	74,56	71,00	20,89

Poniżej przedstawiono charakterystykę obu porównywanych grup - stosujących atorwastatynę i rosuwastatynę, w momencie włączenia do badania. Nie stwierdzono istotnych różnic w badanych parametrach pomiędzy porównywanymi grupami (Tabela 7).

Tabela 7. Charakterystyka grup stosujących atorwastatinę i rosuwastatinę w momencie włączenia do badania

	Atorwastatyna				Rosuwastatyna				t	p	d Cohena
	n	M	Me	SD	n	M	Me	SD			
Wiek	17	58,41	60,00	5,35	17	58,88	60,00	5,98	-0,24	0,810	0,08
Masa ciała (kg)	17	73,06	67,00	16,06	17	76,12	74,00	17,42	-0,53	0,598	0,18
Wzrost (cm)	17	164,06	164,00	4,51	17	162,53	160,00	7,42	0,73	0,474	0,25
BMI (kg/m²)	17	27,06	25,26	5,14	17	28,32	29,64	5,56	-0,69	0,498	0,23
Obwód talii (cm)	17	92,41	88,00	17,35	17	92,00	98,00	14,76	0,07	0,941	0,03
Obwód bioder (cm)	17	106,06	105,00	9,34	17	107,76	105,00	11,43	-0,48	0,637	0,16
WHR	17	0,87	0,85	0,10	17	0,85	0,86	0,08	0,47	0,639	0,16
CHOL-C (mmol/L)	17	6,46	6,35	1,13	17	6,31	6,10	1,10	0,38	0,710	0,13
LDL-C (mmol/L)	17	4,30	4,24	1,16	17	3,92	3,88	0,79	1,13	0,269	0,39
HDL-C (mmol/L)	17	1,70	1,67	0,50	17	1,52	1,42	0,40	1,20	0,237	0,41
TG (mmol/L)	17	1,82	1,36	1,08	17	1,81	1,46	1,12	0,01	0,990	0,00
Kreatynina (umol/L)	17	68,95	69,00	13,84	17	63,01	62,00	7,58	1,48	0,150	0,52
AlAT (U/L)	17	30,59	26,00	23,74	17	35,00	25,00	20,89	-0,58	0,569	0,20
AspAT (U/L)	17	24,47	21,00	14,98	17	27,82	24,00	9,78	-0,77	0,445	0,27
WAPŃ (mmol/L)	17	2,48	2,50	0,13	17	2,44	2,47	0,20	0,79	0,438	0,28
FOSFORANY (mmol/L)	17	1,33	1,25	0,24	17	1,24	1,23	0,13	1,27	0,219	0,48
WIT. D (ng/mL)	17	18,25	18,45	5,48	17	21,44	20,15	10,94	-1,04	0,306	0,37
ALP (U/L)	17	70,00	69,00	20,24	17	78,59	75,00	21,22	-1,17	0,252	0,41
PINP (ng/mL)	17	10,08	9,74	2,55	17	11,15	10,81	3,05	-1,07	0,292	0,38
CTX-I (ng/mL)	17	0,42	0,42	0,20	17	0,35	0,38	0,17	1,10	0,281	0,39
OPG (pmol/l)	17	20,09	19,75	5,21	17	20,09	19,63	5,25	0,00	1,000	0,00
BMD spine (g/cm²)	11	0,97	0,98	0,16	11	0,89	0,90	0,11	1,21	0,242	0,56
T-score spine	11	-0,69	-0,55	1,46	11	-1,14	-0,95	0,70	0,79	0,440	0,38
BMD neck (g/cm²)	11	0,77	0,75	0,10	11	0,71	0,67	0,12	1,29	0,211	0,55
T-score neck	11	-0,75	-0,90	0,87	11	-1,18	-1,35	1,03	1,04	0,310	0,46
BMD total hip (g/cm²)	11	0,91	0,89	0,10	11	0,85	0,85	0,13	1,20	0,244	0,53
T-score total hip	11	-0,25	-0,50	0,83	11	-0,74	-0,70	1,04	1,19	0,249	0,52

I. Wpływ terapii statynami na gęstość mineralną kości i wybrane markery obrotu kostnego u kobiet z dyslipidemią

A. Wpływ terapii statynami na gęstość mineralną kości (BMD)

Na podstawie przeprowadzonej analizy oceniono, czy włączenie statyny miało wpływ na gęstość mineralną kości. Analizę przeprowadzono dla wszystkich badanych, a także osobno dla osób, którym podawano atorwastatynę i rosuwastatynę. Wyniki analizy przedstawiono w Tabeli 8.

Tabela 8. Porównanie gęstości mineralnej kości przed włączeniem statyny oraz po 12 miesiącach od jej włączenia u wszystkich badanych oraz w podgrupach uwzględniających rodzaj przyjmowanej statyny.

		Przed włączeniem statyny		Po 12 miesiącach		t	p	d Cohena
		M	SD	M	SD			
Wszyscy badani	BMD spine (n = 11)	0,96	0,16	0,95	0,18	1,40	0,198	0,47
	T-score spine (n = 11)	-0,76	1,46	-0,90	1,59	1,53	0,164	0,51
	BMD neck (n = 11)	0,78	0,13	0,75	0,13	3,01	0,013	<u>0,91</u>
	T-score neck (n = 11)	-0,67	1,15	-0,93	1,16	2,63	0,024	0,79
	BMD total hip (n = 11)	0,92	0,12	0,90	0,12	5,38	<0,001	<u>1,62</u>
	T-score total hip (n = 11)	-0,19	0,98	-0,36	0,99	4,25	0,001	<u>1,28</u>
Atorwastatyna	BMD spine (n = 4)	1,07	0,19	1,05	0,22	0,54	0,625	0,27
	T-score spine (n = 4)	0,15	1,76	0,05	2,01	0,47	0,669	0,24
	BMD neck (n = 4)	0,83	0,11	0,78	0,12	2,31	0,103	<u>1,16</u>
	T-score neck (n = 4)	-0,18	1,03	-0,63	1,08	2,43	<u>0,092</u>	<u>1,22</u>
	BMD total hip (n = 4)	0,97	0,12	0,94	0,13	2,85	<u>0,065</u>	<u>1,42</u>
	T-score total hip (n = 4)	0,18	0,99	0,03	1,10	2,32	0,102	<u>1,16</u>
Rosuwastatyna	BMD spine (n = 7)	0,88	0,08	0,87	0,07	2,23	<u>0,089</u>	<u>1,00</u>
	T-score spine (n = 7)	-1,48	0,69	-1,66	0,63	2,71	<u>0,053</u>	<u>1,21</u>
	BMD neck (n = 7)	0,75	0,13	0,73	0,14	2,01	<u>0,090</u>	0,76
	T-score neck (n = 7)	-0,96	1,18	-1,10	1,25	1,51	0,182	0,57
	BMD total hip (n = 7)	0,89	0,12	0,87	0,11	4,25	0,005	<u>1,61</u>
	T-score total hip (n = 7)	-0,40	0,99	-0,59	0,93	3,36	0,015	<u>1,27</u>

Wśród wszystkich badanych odnotowano istotny statystycznie spadek gęstości mineralnej w obszarze szyjki kości udowej i biodra, mierzonej zarówno wskaźnikiem BMD jak i T-score. Miara siły efektu *d* Cohena wskazuje, że w obszarze biodra spadek ten był większy niż w obszarze szyjki. Nie wykazano natomiast spadku BMD i T-score w odcinku lędźwiowym kręgosłupa.

U kobiet, którym podawano atorwastatynę odnotowano spadek gęstości mineralnej mierzonej w biodrze oraz spadek parametru T-score dla szyjki kości udowej (istotne na poziomie tendencji statystycznej). W obu tych lokalizacjach mierzona różnica w BMD była duża ($d > 0,8$). Warto nadmienić, że dla parametrów BMD neck oraz T-score total hip wskaźnik *d* Cohena wskazuje na różnicę dużą (*d* Cohena $> 0,8$), a jednocześnie uzyskane wyniki dotyczące tych parametrów były nieistotne statystycznie. Wskazuje to na zbyt małą moc testu potrzebną do wykrycia mierzonego efektu, wynikającą ze zbyt małej liczebności tej podgrupy.

Wśród osób, którym podawana była rosuvastatyna odnotowano istotny statystycznie spadek gęstości mineralnej w biodrze (także parametru T-score) o dużej sile. Ponadto, wykazano obniżenie gęstości mineralnej na poziomie tendencji statystycznej w obszarze kręgosłupa (BMD oraz T-score, efekt obu zmian silny) oraz BMD szyjki kości udowej (efekt umiarkowany).

Podsumowując, spadek BMD mierzony wartością *d* Cohena, był większy w obszarze kręgosłupa i biodra dla pacjentów przyjmujących rosuvastatynę, a w obszarze szyjki kości udowej większy dla pacjentów leczonych atorwastatyną.

B. Wpływ terapii statynami na markery obrotu kostnego (BTMs)

Oceniono także, czy włączenie statyny miało wpływ na zmianę wartości markerów obrotu kostnego. W tym celu porównano wyniki przed i po włączeniu statyny, osobno po 6 oraz 12 miesiącu stosowania leku. Ponadto, analizę wykonano osobno dla wszystkich badanych oraz z uwzględnieniem podziału na rodzaj włączonej statyny. Wyniki analizy zaprezentowano w Tabeli 9.

Tabela 9. Porównanie wartości markerów obrotu kostnego przed i po (6 oraz 12 miesięcy) włączeniu statyny u wszystkich badanych oraz z uwzględnieniem rodzaju włączonej statyny.

			Przed włączeniem statyny		Po włączeniu statyny		t	p	d Cohena
			M	SD	M	SD			
Pomiar po 6 miesiącach	Wszyscy badani	PINP (n = 22)	10,57	2,89	10,31	2,77	0,29	0,773	0,06
		CTX-I (n = 22)	0,37	0,20	0,34	0,18	0,80	0,431	0,17
		OPG (n = 22)	20,04	5,31	21,09	4,98	-1,69	0,105	0,36
	Atorwastatyna	PINP (n = 11)	9,97	2,20	10,62	2,96	-0,68	0,514	0,20
		CTX-I (n = 11)	0,42	0,22	0,30	0,14	1,74	0,112	0,53
		OPG (n = 11)	19,74	5,70	20,81	5,36	-1,14	0,279	0,35
	Rosuwastatyna	PINP (n = 11)	11,16	3,45	10,00	2,68	0,80	0,439	0,24
		CTX-I (n = 11)	0,33	0,17	0,37	0,22	-0,93	0,372	0,28
		OPG (n = 11)	20,34	5,16	21,37	4,82	-1,19	0,261	0,36
Pomiar po 12 miesiącach	Wszyscy badani	PINP (n = 16)	11,04	3,09	8,14	2,78	3,32	0,004	<u>0,83</u>
		CTX-I (n = 16)	0,33	0,17	0,36	0,21	-0,85	0,410	0,21
		OPG (n = 16)	20,52	5,92	21,76	4,55	-1,26	0,227	0,31
	Atorwastatyna	PINP (n = 5)	10,77	2,46	9,02	4,47	1,33	0,254	0,59
		CTX-I (n = 5)	0,33	0,19	0,30	0,12	0,30	0,777	0,14
		OPG (n = 5)	20,92	8,05	23,33	4,16	-1,38	0,240	0,62
	Rosuwastatyna	PINP (n = 11)	11,16	3,45	7,74	1,74	3,05	0,012	<u>0,92</u>
		CTX-I (n = 11)	0,33	0,17	0,39	0,24	-1,60	0,140	0,48
		OPG (n = 11)	20,34	5,16	21,04	4,72	-0,58	0,575	0,17

Analiza wyników wykazała, że po 12 miesiącach miał miejsce istotny statystycznie spadek stężenia PINP u wszystkich badanych. W podziale na podgrupy pod względem stosowanej statyny, istotny statystycznie spadek PINP zaobserwowano u pacjentek przyjmujących rosuwastatynę, a efekt ten nie wystąpił u osób, które przyjmowały atorwastatynę. Pozostałe różnice okazały się nieistotne statystycznie.

II Porównanie wpływu atorwastatyny i rosuwastatyny na gęstość mineralną kości i wybrane markery obrotu kostnego u kobiet z dyslipidemią

A. Porównanie wpływu atorwastatyny i rosuwastatyny na gęstość mineralną kości (BMD)

Porównano zmiany wartości wskaźników gęstości mineralnej kości (zmiana liczona jako różnica między wynikiem po i przed podawaniem statyny) między osobami przyjmującymi atorwastatynę i rosuwastatynę. Wyniki analizy przedstawiono w Tabeli 10.

Tabela 10. *Porównanie zmian wartości wskaźników gęstości mineralnej kości przed włączeniem statyny oraz po 12 miesiącach u pacjentek przyjmujących atorwastatynę lub rosuwastatynę.*

	Atorwastatyna (n = 4)		Rosuwastatyna (n = 7)		t	p	d Cohena
	M	SD	M	SD			
BMD spine - zmiana po 12 mies.	-0,01	0,05	-0,02	0,02	0,14	0,894	0,09
T-score spine - zmiana po 12 mies.	-0,10	0,42	-0,18	0,15	0,40	0,702	0,27
BMD neck - zmiana po 12 mies.	-0,05	0,04	-0,02	0,03	-1,28	0,233	<u>0,80</u>
T-score neck - zmiana po 12 mies.	-0,45	0,37	-0,14	0,25	-1,66	0,132	<u>1,04</u>
BMD total hip - zmiana po 12 mies.	-0,03	0,02	-0,03	0,02	0,06	0,957	0,03
T-score total hip - zmiana po 12 mies.	-0,15	0,13	-0,19	0,15	0,40	0,695	0,25

Adnotacja. Zmiana była mierzona poprzez różnicę między wynikiem po, a przed włączeniem. Wyniki ujemne wskazują na spadek gęstości mineralnej.

Wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami. Mimo tego warto zauważyć, że wartość miary siły efektu *d* Cohena wskazuje na różnicę między ocenianymi grupami w obszarze szyjki kości udowej – umiarkowaną dla BMD, dużą dla T-score. W tej lokalizacji spadek BMD był większy w grupie pacjentek przyjmujących atorwastatynę. Różnica między istotnością statystyczną a siłą efektu wskazuje na zbyt małą liczebność próby do uzyskania odpowiedniej mocy testu.

B. Porównanie wpływu atorwastatyny i rosuwastatyny na markery obrotu kostnego (BTMs).

Oceniono także, czy rodzaj podawanej statyny miał wpływ na zmiany w zakresie wartości markerów obrotu kostnego. W tym celu porównano zmiany wartości tych wskaźników między pomiarem po (6 i 12 miesiącach) i przed podaniem statyny między osobami przyjmującymi atorwastatynę i rosuwastatynę. Wyniki zaprezentowano w Tabeli 11.

Tabela 11. Porównanie zmian wartości markerów obrotu kostnego przed włączeniem statyny oraz po 6 i 12 miesiącach między przyjmującymi atorwastatynę i rosuwastatynę.

	Atorwastatyna			Rosuwastatyna			t	p	d Cohena
	n	M	SD	n	M	SD			
PINP - zmiana po 6 mies.	11	0,67	3,20	11	-1,13	4,77	1,04	0,312	0,44
CTX-I - zmiana po 6 mies.	11	-0,12	0,23	11	0,05	0,17	-1,96	<u>0,064</u>	<u>0,83</u>
OPG - zmiana po 6 mies.	11	1,09	3,06	11	1,05	2,85	0,03	0,975	0,01
PINP - zmiana po 12 mies.	5	-1,76	2,95	11	-3,43	3,73	0,88	0,394	0,47
CTX-I - zmiana po 12 mies.	5	-0,03	0,23	11	0,07	0,14	-1,07	0,304	0,58
OPG - zmiana po 12 mies.	5	2,42	3,92	11	0,70	3,99	0,80	0,435	0,43

Adnotacja. Zmiana była mierzona poprzez różnicę między wynikiem po a przed włączeniem statyny. Wyniki ujemne wskazują na spadek wartości markerów obrotu kostnego.

Analiza przedstawionych wyników wykazała istotną na poziomie tendencji statystycznej różnicę między grupami w zakresie wskaźnika zmiany CTX-I po 6 miesiącach od włączenia statyny. Na podstawie wyników stwierdzono, że u osób przyjmujących atorwastatynę odnotowano większy spadek CTX-I w porównaniu do osób przyjmujących rosuwastatynę. Siła tego efektu była duża. Pozostałe różnice okazały się nieistotne statystycznie.

5. Omówienie wyników

Od wielu lat prowadzone są badania eksperymentalne i kliniczne oceniające wpływ statyn na tkankę kostną. Początkowo zaobserwowano mniejsze ryzyko złamań osteoporotycznych wśród pacjentów przyjmujących statyny (1). Zależność ta skłoniła do licznych poszukiwań związków między inhibitorami HMG-CoA a gęstością mineralną kości i obrotem kostnym oraz do zgłębiania biochemicznych podstaw tych zjawisk. Liczne badania oceniały wpływ różnych statyn w zależności od podawanej statyny i od stosowanej dawki leku oraz działania na poszczególne elementy świadczące o gospodarce kostnej: gęstość mineralną kości, różne markery obrotu kostnego oraz ryzyko złamań osteoporotycznych (83-86).

Mimo bardzo obiecujących wyników badań *in vitro* opisywanych we wstępie, w badaniach *in vivo* uzyskiwane wyniki są zdecydowanie bardziej zróżnicowane i niejednoznaczne. Może to wynikać m.in. z efektu pierwszego przejścia statyn przez wątrobę i niskich stężeń leku osiągniętych w tkance kostnej; regulowania metabolizmu kostnego przez liczne czynniki trudne do wyeliminowania w badaniach *in vivo* (m.in. zmiany masy ciała, aktywności fizycznej, stosowanie różnych leków, choroby towarzyszące); pochodzenia większości wyników z badań przekrojowych, niedostatecznej liczby randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych. W piśmiennictwie przeważają także badania na dawniej stosowanych statynach o umiarkowanym i niskim potencjale działania, takich jak lowastatyna, simwastatyna, prawastatyna. Niewiele można znaleźć doniesień naukowych dotyczących wpływu statyn o silnym działaniu hipolipemizującym (atorwastatyna i rosuwastatyna). Brakuje także prac porównujących wpływ tych dwóch aktualnie najczęściej stosowanych statyn na tkankę kostną.

Zgodnie ze stanem naszej wiedzy, przedstawione badanie jest pierwszym porównującym w takim aspekcie dwie aktualnie najczęściej stosowane statyny. Jest również jednym z nielicznych badań oceniających wpływ statyn na aktualnie zalecane do oznaczania w badaniach klinicznych markery obrotu kostnego.

5.1 Wpływ statyn na gęstość mineralną kości

U kobiet, po menopauzie, dochodzi do przyspieszenia obrotu kostnego spowodowanego spadkiem krążących estrogenów. Estrogeny są silnym czynnikiem regulującym procesy zachodzące w tkance kostnej. Odpowiedzialne są za hamowanie aktywności osteoklastów oraz stymulowanie osteoblastów (87). W trakcie menopauzy zaburzona zostaje fizjologiczna przebudowa tkanki kostnej. Wzmożona zostaje głównie aktywność osteoklastów, bez wystarczającego towarzyszącego wzrostu aktywności osteoblastów (88). Spadek gęstości mineralnej kości zaczyna się około roku przed wystąpieniem menopauzy, jest bardzo nasilony przez kolejne 3 lata, a utrzymuje się wysoki przez około 4-8 lat od wystąpienia menopauzy (89). Szacuje się, że w ciągu pierwszych 5 lat po menopauzie średnio kobiety tracą ok 10%-20% masy kostnej (88). W związku z pomenopauzalnym spadkiem masy kostnej, u kobiet po menopauzie, podczas leczenia osteoporozy stabilne wartości BMD w powtarzanych badaniach mogą sugerować skuteczność prowadzonego leczenia (88).

Na podstawie przeprowadzonej analizy, w przedstawionym badaniu stwierdzono spadek gęstości mineralnej kości po 12 miesiącach od włączenia statyny u wszystkich badanych kobiet. Chociaż spadek zaobserwowano we wszystkich badanych lokalizacjach (kręgosłup lędźwiowy, szyjka kości udowej, biodro), to istotny statystycznie spadek wykazano w szyjce kości udowej i biodrze. W biodrze spadek ten był najbardziej nasilony ($d \text{ Cohena} = 1,62$). Nie wykazano zatem ochronnego wpływu atorwastatyny i rosuwastatyny na wczesny pomenopauzalny spadek gęstości mineralnej kości.

Ochronnego działania statyn na wczesną pomenopauzalną utratę masy kostnej nie potwierdził także w swoim badaniu Sirola i wsp.. Co istotne, badanie to dotyczyło populacji kobiet zbliżonej do populacji objętej naszym badaniem, ale też uwzględniało grupę kontrolną kobiet z hipercholesterolemią bez leczenia statynami, grupę kontrolną kobiet bez hipercholesterolemii oraz grupę przyjmującą statyny okazjonalnie. Do badania włączono kobiety w wieku 53-64 lata, a zmiany obserwowano na przestrzeni 4,5 roku. Średnie roczne zmiany BMD dla kręgosłupa i kości udowej były następujące: w grupie przyjmującej statyny na poziomie 0,29% dla kręgosłupa i -0,50% dla kości udowej, odpowiednio 0,19% i -0,57% dla osób stosujących statyny okazjonalnie, w grupie pacjentów z hipercholesterolemią bez leczenia statynami wartości te wynosiły 0,52% i -0,29%, a w grupie bez hipercholesterolemii odpowiednio 0,39% i -0,33%. Różnice pomiędzy poszczególnymi grupami nie były istotne statystycznie. Interesujący jest także

fakt, że większe spadki, tak jak i w naszym badaniu, obserwowano w BMD kości udowej niż w BMD kręgosłupa (90). Jest to nieliczne badanie, w którym podobnie jak w przedstawionej analizie, oceniano efekty statyn we wczesnym okresie pomenopauzalnym. W badaniu tym Sirola i wsp. analizowali wpływ całej grupy statyn. Ochronnego działania simwastatyny na pomenopauzalny spadek BMD nie wykazano także w badaniu Rejnmark i wsp., w którym objęto 82 kobiety w okresie pomenopauzalnym z osteopenią. Po roku leczenia simwastatyną w dawce 40 mg/dobę, nie stwierdzono różnic w wartościach BMD (mierzonych w obszarze kręgosłupa, biodra oraz kości udowej) między grupą badaną a grupą kontrolną. Nie stwierdzono także korelacji między wartościami BMD a wartościami lipidów (91). W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, badaniu na populacji kobiet po menopauzie (40 – 75 rok życia), 52-tygodniowe leczenie atorwastatyną także nie wykazało istotnej różnicy w zmianach wartości BMD mierzonej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa między grupą leczoną a grupą otrzymującą placebo. Co więcej, w badaniu tym oceniono stosowanie atorwastatyny w dawkach 10, 20, 40 i 80 mg. Dla żadnej z badanych grup nie wykazano istotnej zmiany BMD w ciągu 12 miesięcy oraz nie wykazano istotnych różnic między ocenianymi grupami (92). LaCroix i wsp. prowadzili kolejne badanie na populacji kobiet po menopauzie, w którym nie wykazali wpływu statyn na wartości BMD. Było to badanie prospektywne porównujące ryzyko złamań i gęstość mineralną kości między pacjentkami przyjmującymi statyny a pacjentkami bez podawanego leczenia. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstoci złamań oraz w BMD mierzonej w biodrze (total hip) i kręgosłupie pomiędzy ocenianymi grupami (93).

W niedawno opublikowanym badaniu kohortowym wykazano różnice dotyczące związku między przyjmowaniem statyn a wystąpieniem osteoporozy, zależne od wieku pacjentów. Im dłuższy był okres przyjmowania statyn, tym stwierdzano mniejsze ryzyko wystąpienia osteoporozy w grupie kobiet poniżej 60 roku życia. Związek ten dotyczył zarówno statyn hydrofilnych, jak i lipofilnych. Powyżej 60 roku życia stwierdzono odwrotną zależność, ale tylko przyjmowanie statyn lipofilnych wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia osteoporozy (94). Może to wskazywać, że przyjmowanie statyn we wczesnym okresie pomenopauzalnym, kiedy zmiany hormonalne i zmiany metabolizmu kostnego są intensywnie, może zmniejszać ryzyko wystąpienia osteoporozy w dalszej perspektywie.

W piśmiennictwie można jednak znaleźć doniesienia, że statyny, również w populacji kobiet po menopauzie, mogą przyczynić się także do wzrostu BMD. Takie

działanie potwierdzono m.in. dla 12-miesięcznego stosowania atorwastatyny. W badaniu podawano atorwastatynę w dawce 10 mg, a w grupie kontrolnej podawano placebo. Po 6 i 12 miesiącach oceniono BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa. W grupie badanej stwierdzono tendencje wzrostowe w wartościach BMD, a różnica ta była istotna statystycznie u kobiet otrzymujących atorwastatynę względem grupy otrzymującej placebo (95). Badanie oceniające wpływ simwastatyny na BMD oceniono w badaniu Lupatelli i wsp.. Grupę badaną stanowiły kobiety w okresie pomenopauzalnym z hipercholesterolemią, którym włączono simwastatynę, a grupę kontrolną stanowiły kobiety leczone jedynie dietą. Po 2 latach leczenia oceniono BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i w biodrze. W grupie badanej stwierdzono znaczący wzrost BMD po 8 i 24 miesiącach leczenia. Dla kręgosłupa wynosił on odpowiednio 1,7 i 3,3%, a dla biodra 1,6 i 2,7%. W grupie leczonej dietą po 8 i 24 miesiącach opisywano nieznaczny spadek wartości BMD (96).

Wpływ całej grupy statyn na BMD u kobiet w okresie pomenopauzalnym ocenili także w swoim badaniu Solomon i wsp.. Porównali oni BMD w biodrze oraz w odcinku lędźwiowym kręgosłupa u kobiet otrzymujących leczenie statyną oraz u kobiet bez wdrożonego leczenia statyną. Wśród kobiet przyjmujących statyny stwierdzono istotnie wyższe wartości T-score w biodrze (total hip). Wartości T-score dla kręgosłupa były także wyższe w grupie przyjmującej statyny, ale nie były to wartości istotne statystycznie (97). Badanie to było jednak badaniem przekrojowym. Przypuszcza się, że stwierdzana korelacja pomiędzy przyjmowaniem statyn a wyższą gęstością mineralną kości może wynikać z ogólnego bardziej zdrowego stylu życia. Pacjenci troszczący się o swoje zdrowie fizyczne, regularnie wykonujący badania laboratoryjne, przyjmujący zalecane leki, często są także bardziej aktywni fizycznie i przykładający uwagę do stosowanej diety. Połączenie tych wszystkich czynników może znajdować odzwierciedlenie w lepszym funkcjonowaniu ich tkanki kostnej potwierdzanym w wynikach mierzonej BMD. Przypuszczenie to wydaje się istotne także po opublikowaniu wyników z metaanalizy badań dotyczących wpływu statyn na BMD. Dla biodra, wartości BMD opisano w 7 analizowanych w tej pracy badaniach. Analiza wykazała wzrost BMD mierzonej w biodrze pod wpływem przyjmowania statyn, jednak nie wykazano tej zależności po ograniczeniu analizy tylko do randomizowanych kontrolowanych badań. Podobną zależność wykazano dla BMD mierzonej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, a dla szyjki kości udowej nie stwierdzono wcale wpływu statyn na mierzoną w tym obszarze BMD (83). W metaanalizie z 2007 roku obejmującej 16 badań, głównie

obserwacyjnych (tylko 3 badania z randomizacją), obejmujących przede wszystkim kobiety w okresie pomenopauzalnym z rozpoznaną osteopenią, stwierdzono znaczący wzrost BMD w biodrze (total hip) oraz w szyjce kości udowej. Zmiany te były bardziej wyrażone w grupie pacjentek przyjmujących statyny lipofilne (84).

Przeprowadzono też badania dotyczące wpływu statyn na tkankę kostną w populacjach obejmujących zarówno kobiety jak i mężczyzn. Pozytywny wpływ atorwastatyny i simwastatyny na BMD wykazano w badaniu Thabit i wsp.. W badaniu tym porównywano BMD w kręgosłupie lędźwiowym i szyjce kości udowej pomiędzy pacjentami przyjmującymi atorwastatynę lub simwastatynę w różnych dawkach, przez co najmniej 12 miesięcy wraz z grupą kontrolną pacjentów z hipercholesterolemią bez wdrożonego leczenia statynami. W grupie pacjentów przyjmujących statyny stwierdzono istotnie statystycznie wyższą BMD. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy rodzajem statyny, przyjmowaną dawką, czasem trwania leczenia, a wartościami BMD (98). Jednakże, ponownie było to badanie przekrojowe. W 2016 roku opublikowano metaanalizę odnoszącą się do dotychczasowych badań nad wpływem statyn na gęstość mineralną kości oraz ryzyko złamań. Wykazano, że w porównaniu z grupą kontrolną, stosowanie statyn wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem gęstości mineralnej kości, a nie wykazano zależności z ryzykiem złamania. Podkreślono także, że wpływ stosowania statyn na tkankę kostną nie mógł być dokładnie zweryfikowany z uwagi na wciąż zbyt małą liczbę badań oraz, że konieczne są dalsze badania, aby móc jednoznacznie określić rolę statyn w profilaktyce i leczeniu osteoporozy (85). Ciekawych wniosków dostarczyła także metaanaliza przeprowadzona w 2017 roku. Obejmowała ona 33 badania kliniczne (w tym 10 randomizowanych z grupą kontrolną). Wykazano, że terapia statynami wiązała się ze zwiększeniem BMD biodra i odcinka lędźwiowego kręgosłupa, a efekt ten był obecny tylko w grupie badań z randomizacją. W tej metaanalizie nie opisano jednak pozytywnego wpływu na BMD szyjki kości udowej. Co ważne, zmiany te były istotne jedynie w populacji męskiej. W porównaniu z grupą mężczyzn, wpływ na te zmiany wśród kobiet był tylko nieznacznie dodatni lub nieistotny statystycznie. Wykazano też niższe ryzyko złamania biodra wśród pacjentów przyjmujących statyny, ale tylko w populacji męskiej (83). Chung i wsp. przeprowadzili badanie retrospektywne na populacji pacjentów z cukrzycą typu 2. Porównano w tym badaniu BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa, szyjki kości udowej i biodra między grupą leczoną statynami oraz dopasowaną grupą kontrolną nieprzyjmującą leczenia. Po 14 miesiącach stwierdzono znaczący spadek BMD

kręgosłupa w grupie kontrolnej. W grupie leczonej opisano natomiast istotny wzrost BMD w szyjce kości udowej po 15 miesiącach leczenia, a efekt ten ponownie był silniejszy w populacji męskiej (99). Istotny statystycznie wpływ atorwastatyny na BMD kręgosłupa i biodra oceniano u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym, którym włączano do leczenia atorwastatinę w dawce 20 – 80 mg. BMD oceniana była w momencie włączenia leku oraz po 12 miesiącach jego przyjmowania. U badanych pacjentów zaobserwowano wzrost BMD mierzonej w kręgosłupie, a wzrost ten był istotny statystycznie tylko u mężczyzn (100). Wpływ atorwastatyny na BMD wykazano także dla starszych mężczyzn przyjmujących statynę przez 12 miesięcy. Po tym czasie wykazano istotnie wyższą BMD biodra w porównaniu do grupy kontrolnej. Wiązało się to najprawdopodobniej z hamowaniem resorpcji kości pod wpływem statyn, gdyż zaobserwowano istotny spadek CTX-I w grupie leczonej (101). Obserwowany silniejszy efekt stosowania statyn wśród mężczyzn niż wśród kobiet może wynikać z mniej nasilonych u mężczyzn zmian hormonalnych. Powoduje to także inny patomechanizm utraty masy kostnej, który u mężczyzn wynika przede wszystkim ze spadku syntezy kości (102). Możliwe, że w populacji kobiet stosowanie statyn nie jest w stanie skompensować fizjologicznych procesów odpowiedzialnych za spadek masy kostnej po menopauzie.

Obserwowane są także różne efekty statyn na gęstość mineralną kości w różnych lokalizacjach. W trzonach kręgowych znajduje się duża ilość kości beleczkowej, a w kości udowej przeważa kość korowa. Nie jest jednak znany mechanizm różnego wpływu statyn na poszczególne lokalizacje (83). Wskazuje się natomiast, że zmiany w ilości danego typu kości są zależne od konkretnego stanu chorobowego czy fizjologicznego. W okresie okołomenopauzalnym zanika szybciej kość korowa, która jest bardziej aktywna metabolicznie i szybciej ulega resorpcji (27). W posterydowej osteoporozie zanik kości korowej nie jest już jednak tak wyraźny (103), a np. w nadczynności przytarczyc stwierdzany jest większy zanik kości korowej (104). W naszym badaniu, a także m.in. w cytowanym powyżej badaniu Siroli i wsp., zaobserwowano jednak większy spadek BMD w kości udowej i w biodrze niż w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (90).

5.2 Wpływ statyn na markery obrotu kostnego

Kolejnym badanym w przedstawionej pracy elementem określającym metabolizm kostny była ocena markerów obrotu kostnego (BTMs). Tak jak opisywano we wstępie, kość jest tkanką aktywną metabolicznie, podlegającą ciągłej przebudowie. Utrata masy kostnej przez kobiety po menopauzie wynika z zaburzenia równowagi między procesami resorpcji i syntezy kości. Procesy resorpcji ulegają przyspieszeniu, a procesy syntezy zwolnieniu, przez co nie są w stanie zrekompensować przyspieszonej utraty tkanki kostnej (21). Jako przyczynę wzrostu aktywności osteoklastów podaje się obniżone stężenie estrogenów (które działają hamująco na osteoklasty) oraz prawdopodobnie zwiększone stężenie hormonu folikulotropowego (105, 106). U kobiet po menopauzie obserwuje się podwyższone wartości markera resorpcji CTX-I. Stężenia CTX-I są znacznie podwyższone u kobiet po menopauzie z rozpoznaną osteoporozą, a u kobiet po menopauzie bez osteoporozy wartości te mogą być jedynie nieznacznie podwyższone. PINP, marker syntezy kości, u kobiet po menopauzie może osiągać różne wartości. Podaje się, że wśród kobiet z potwierdzoną osteoporozą wartości PINP są mniej podwyższone niż w zdrowej grupie kobiet po menopauzie, ale mogą też być obniżone (107). Należy podkreślić, że zmiany w dynamice resorpcji kości zachodzą najbardziej w okresie okołomenopauzalnym (określanym jako 2 lata przed i 2 lata po menopauzie), i ulegają stopniowej stabilizacji we wczesnym okresie pomenopauzalnym. Oznacza to, że w tym okresie nie spodziewamy się już istotnego wzrostu wartości CTX-I (108). Znaczny wzrost wartości może pojawić się natomiast podczas gojenia się złamania kości czy podczas wystąpienia nowych istotnych zaburzeń hormonalnych, np. nadczynności przytarczyc (36). W badaniu oceniającym poziomy BTMs w okresie przed-, okołomenopauzalnym, zaobserwowano wzrost markera resorpcji kości (uNTX) w grupie okołomenopauzalnej w porównaniu do grupy przedmenopauzalnej, a mierzone markery syntezy kości pozostawały na niezmiennym poziomie. W grupie kobiet po menopauzie zaobserwowano wzrost markerów obrotu kostnego, poza wzrostem markera syntezy kości - PINP (109). W innym badaniu wykazano natomiast, że dla kobiet po menopauzie, wzrost stężeń PINP występuje w okresie okołomenopauzalnym, ze szczytem swoich wartości w przedziale 50-59 roku życia, a następnie stopniowo spada (110). Stopniowy spadek aktywności osteoblastycznej wynika, podobnie jak wzrost aktywności osteoklastycznej, ze spadku krążących estrogenów (111). Opisano, że estrogeny m.in. bezpośrednio modulują różnicowanie się komórek zrębu w osteoblasty, przyczyniając się

do zwiększenia syntezy kości (112). Spadek masy kostnej u kobiet po menopauzie wynika zatem z braku równowagi między resorpcją a syntezą kości, kiedy to procesy formowania kości nie są w stanie nadążyć za procesami resorpcji kości (113).

W naszym badaniu nie zaobserwowano wpływu stosowania statyn na badane BTMs (CTX-I, PINP i OPG) po 6 miesiącach leczenia. Po 12 miesiącach zaobserwowano natomiast istotny statystycznie spadek PINP, co najprawdopodobniej świadczy o braku ochronnego wpływu statyn na pomenopauzalny spadek aktywności osteoblastycznej tkanki kostnej. Istotne natomiast wydaje się porównanie wpływu atorwastatyny i rosuwastatyny na badane markery. Po 12 miesiącach zaobserwowano statystycznie istotny spadek PINP, ale tylko wśród pacjentek stosujących rosuwastatynę. Nie wykazano istotnego spadku w grupie pacjentek otrzymujących atorwastatynę. Siła efektu dla grupy atorwastatyny również była mała, więc prawdopodobnie różnica nie wynikała z różnicy liczebności populacji. Wskazywałoby to na bardziej korzystny wpływ atorwastatyny niż rosuwastatyny na pomenopauzalny spadek aktywności osteoblastycznej. Większy, ochronny wpływ na tkankę kostną wykazano także na podstawie analizy, w której porównano zmiany w stężeniach BTMs. Po 6 miesiącach zaobserwowano różnicę między zmianą CTX-I w grupie atorwastatyny i rosuwastatyny na poziomie tendencji statystycznej. Większy spadek CTX-I odnotowano w grupie pacjentek przyjmujących atorwastatynę. Zaobserwowane różnice ponownie wskazywałyby na korzystniejszy wpływ atorwastatyny niż rosuwastatyny na pomenopauzalny wzrost aktywności osteoklastycznej. Obserwacje te wydają się szczególnie istotne, gdyż według dostępnego piśmiennictwa, do tej pory nie przeprowadzono jeszcze badania, w którym porównano te dwie aktualnie najczęściej stosowane statyny, a zaobserwowane różnice mogłyby znaleźć konkretne zastosowanie w praktyce klinicznej – można by rozważyć wybór atorwastatyny nad rosuwastatyną u kobiet we wczesnym okresie pomenopauzalnym.

W 2020 roku opublikowano badanie, w którym stwierdzono dodatnią zależność między stopniem przyspieszenia obrotu kostnego w okresie okołomenopauzalnym, a późniejszym ryzykiem wystąpienia złamania (108). Mogłoby to wskazywać na sens włączenia odpowiedniej profilaktyki właśnie w tym okresie. Okres okołomenopauzalny jest często połączony z diagnozą dyslipidemii oraz koniecznością włączenia odpowiedniego leczenia farmakologicznego (114). W badaniach wykazywano korzystniejszy wpływ statyn na metabolizm kostny w porównaniu z innymi lekami hipolipemizującymi (fibraty) (115, 116). Przy inicjacji terapii hipolipemizującej,

wybranie statyny odpowiadającej za pozytywny wpływ na metabolizm kostny, mogłoby być prostym narzędziem zmniejszania ryzyka osteoporozy i późniejszych złamań osteoporotycznych.

W piśmiennictwie wykazywano również korzystniejsze działanie na tkankę kostną statyn lipofilnych (jak np. simwastatyna) niż hydrofilnych (jak prawastatyna). W badaniu Hernandez i wsp. wyższe wartości BMD wykazano wśród kobiet przyjmujących statyny niż u pacjentów bez leczenia, ale dotyczyło to tylko statyn lipofilnych. U mężczyzn zaobserwowano natomiast wyższe wartości BMD wśród grupy przyjmującej silnie działające statyny (115, 117). Także w metaanalizie Uzzan i wsp. stwierdzono, że pozytywny wpływ statyn na BMD biodra i kości udowej powodowany był głównie przez stosowane statyny lipofilne (simwastatynę i lowastatynę) (84). Statyny hydrofilne i lipofilne porównano w opisywanym wcześniej badaniu Kim i wsp., a badanie to dostarczyło przeciwnych wyników. Wykazano dodatnią korelację pomiędzy przyjmowaniem statyn lipofilnych a wystąpieniem osteoporozy u kobiet powyżej 60 roku życia. Stwierdzono, że może to wynikać z większej biodostępności statyn lipofilnych, większego oddziaływania na gospodarkę hormonalną (zwłaszcza estrogeny) i nasilać procesy osteoporotyczne u starszych kobiet (94).

Z badań porównujących wpływ różnych statyn na BTMs, w 2001 roku opublikowano badanie oceniające wpływ simwastatyny i atorwastatyny. Stein i wsp. ocenili wpływ 12-tygodniowej terapii simwastatyną w dawce 40 i 80 mg oraz atorwastatyną w dawce 20 i 40 mg na BALP (jako markera syntezy kości) i CTX-I (jako markera resorpcji kości). Istotny statystycznie spadek BALP zaobserwowali w grupie leczonej obiema dawkami simwastatyny (spadek o 4,2-7,4%). Im większa dawka stosowanej statyny, tym zaobserwowano większy spadek wartości BALP. Wykazano także spadek wartości CTX-I w populacji leczonej simwastatyną, ale nie był on istotny statystycznie. W populacji leczonej atorwastatyną nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stężeniach badanych BTMs (118). Wpływ simwastatyny na stężenia CTX-I ocenił także w swoim badaniu Montagnani i wsp.. U 30 kobiet po menopauzie przyjmujących simwastatynę w dawce 40 mg/dobę przez 12 miesięcy, w porównaniu do grupy kontrolnej składającej się z 30 kobiet w wieku pomenopauzalnym bez hipercholesterolemii, zaobserwowano wzrost CTX-I, ale nie był on istotny statystycznie. W grupie leczonej simwastatyną zaobserwowano także statystycznie istotny wzrost BALP (119). Zmiany wartości PINP i CTX-I pod wpływem simwastatyny oceniał także Chuengsamarn i wsp.. Porównano wpływ statyn (stosowano simwastatynę) oraz innych

leków hipolipemizujących (fibraty) na wybrane markery obrotu kostnego. Poziomy BTMs mierzono na początku leczenia, a następnie w odstępach 3-miesięcznych do 18 miesięcy terapii. Poziomy PINP po 18 miesiącach leczenia były wyższe w grupie leczonej statyną i były istotne statystycznie. Poziomy CTX-I były istotnie niższe podczas terapii statynami. Zmiany te były istotne statystycznie, podczas gdy nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy w grupie leczonej innymi lekami hipolipemizującymi (115). Badanie to potwierdziło doniesienia z badań *in vitro*, w których stosowanie statyn wiązało się zarówno z hamowaniem resorpcji kości, jak i ze wzmożeniem syntezy nowej tkanki kostnej. W kolejnym badaniu oceniającym wpływ simwastatyny na obrót kostny po 3, 6 i 12 miesiącach zaobserwowano efekt anaboliczny wdrożonego leczenia po 3 miesiącach od początku leczenia (wzrost BALP i OC). Efekt ten jednak nie był długotrwały, gdyż już po 6 i 12 miesiącach leczenia wartości BALP i OC osiągnęły wartości niższe niż wartości wyjściowe. W trakcie trwania badania nie wykazano zmian w stężeniu CTX-I (120).

W naszym badaniu również zaobserwowano zmiany w wartościach CTX-I po 6 miesiącach stosowania statyny, a efektu tego nie stwierdzono już po 12 miesiącach leczenia. Może to świadczyć o obecnym krótkotrwałym wpływie terapii statynami, który zanika w trakcie przedłużenia terapii.

Sporo doniesień o pozytywnym wpływie statyn na metabolizm kostny dotyczyło stosowania simwastatyny. W piśmiennictwie można jednak znaleźć także wyniki badań, które świadczą o bardziej korzystnym wpływie na tkankę kostną statyn o silnym potencjale działania, takich jak atorwastatyna i rosuvastatyna, niż pozostałych statyn. W badaniu retrospektywnym obejmującym 13 lat obserwacji pacjentów bez leczenia hipolipemizującego oraz pacjentów przyjmujących statyny, u 10% całej badanej populacji wystąpiła osteoporoza *de novo*, w tym u 6,83% pacjentów przyjmujących statyny i 11,29% pacjentów bez leczenia statynami. Statyny zatem zmniejszyły ryzyko wystąpienia osteoporozy *de novo* o 48%. Wykazano również bardziej ochronne działanie silnych statyn, takich jak rosuvastatyna i atorwastatyna, w porównaniu ze słabszymi statynami takimi jak: simwastatyna, lowastatyna, prawastatyna, fluwastatyna. Badanie to wykazało również wpływ zastosowanej dawki na ryzyko osteoporozy. Im wyższe dawki dobowe statyn, tym mniejsze było ryzyko rozwinięcia osteoporozy (121).

Należy podkreślić, że w modelach zwierzęcych stosowane dawki statyn były znacznie wyższe niż dawki stosowane w praktyce klinicznej u ludzi (87). W badaniu Lin i wsp. wykazano większy wpływ na tkankę kostną wyższych dawek statyny (121). Także

Rejnmark i wsp. wykazali, że większa łączna dawka przyjętej statyny korelowała ujemnie z ryzykiem złamania biodra (122). Badania Chang i wsp., Hernandez i wsp. oraz Thabit i wsp. nie wykazały natomiast efektu zależnego od stosowanej dawki (73, 98, 116). Inne wnioski dotyczące wpływu dawek stosowanych statyn na ryzyko osteoporozy dostarczyła praca badaczy Uniwersytetu Wiedeńskiego pod kierownictwem M. Leutnera opublikowana w październiku 2019 roku. Badaniem objęto populację Austriaków przyjmujących statyny w latach 2006-2007. W badanej populacji wykazano, że pobieranie statyn wiązało się z większą liczbą chorych, u których rozpoznano osteoporozę, niż w grupie nieprzyjmującej statyn. Badacze wykazali także, że wpływ statyn na kości zależy od stosowanej dawki poszczególnych statyn. Mniejsza częstość rozpoznanej osteoporozy była stwierdzana u pacjentów przyjmujących małe dawki statyn (do 10 mg) lowastatyny, prawastatyny, simwastatyny, rosuwastatyny. Przyjmowanie statyn w większych dawkach (40 mg simwastatyny, 20 mg atorwastatyny i rosuwastatyny) wiązało się ze zwiększonym ryzykiem osteoporozy. Wysoka dawka stosowanych statyn może mieć wpływ na patogenezę osteoporozy poprzez hamowanie syntezy cholesterolu potrzebnego do syntezy hormonów płciowych, które wykazują ochronne działanie na tkankę kostną. Może to mieć swoje zastosowanie w szczególnej profilaktyce osteoporozy wśród pacjentów, którzy wymagają wysokich dawek statyn, aby uzyskać docelowe wartości LDL, np. po ostrym zespole wieńcowym (123).

Nawiązując ponownie do siły stosowanych statyn, w 2018 roku Lin i wsp. również wykazali, że wpływ statyn na kości zależy od rodzaju zastosowanej statyny. Dziesięcioletnia obserwacja oceniała historię medyczną pacjentów z nowo rozpoznanymi złamaniami osteoporotycznymi. Ryzyko nowego złamania osteoporotycznego było mniejsze u pacjentów przyjmujących atorwastatynę i rosuwastatynę w porównaniu z pacjentami przyjmującymi simwastatynę (124). Doniesień tych nie potwierdzono jednoznacznie w badaniach dotyczących wpływu atorwastatyny i rosuwastatyny na obrót kostny. Wpływ rosuwastatyny na BTMs ocenił Kanazawa i wsp.. Porównał on wpływ rosuwastatyny w dawce 2,5 mg na dobę i ezetymibu w dawce 10 mg na dobę u pacjentów z cukrzycą typu 2. Po 3 miesiącach stwierdzono istotnie wyższe stężenie osteokalcyny (markera syntezy kości) w grupie pacjentów leczonych rosuwastatyną. Nie stwierdzono istotnych zmian w stężeniach innych ocenianych markerów: BALP, wydalanych z moczem N-końcowego telopeptydu kolagenu typu I i deoxypyridinoliny. Nie opisano także korelacji pomiędzy wpływem na stężenie lipidów a stężenie BTMs. Wskazywałoby to na możliwy niezależny wpływ rosuwastatyny na metabolizm kostny (95).

W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu u kobiet po menopauzie, 52-tygodniowe leczenie atorwastatyną nie wykazało istotnych różnic w stężeniach ocenianych markerów obrotu kostnego: N-telopeptydu usiecianego kolagenem typu I w surowicy (sNTX), CTX-I, osteokalcyny, BALP, PINP, deoksypirydynoliny. Stężenia oceniano na początku leczenia oraz po 52. tygodniach leczenia. Nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczoną atorwastatyną i placebo (92). Działanie atorwastatyny u kobiet po menopauzie oceniali także Zhao i wsp.. W badaniu podawano atorwastatynę w dawce 10 mg, a grupa kontrolna otrzymywała placebo. Po 6 i 12 miesiącach oceniano BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa oraz BTMs: CTX-I i PINP. W grupie badanej stwierdzono tendencje wzrostowe w wartościach BMD i PINP, a różnica ta była istotna statystycznie u kobiet otrzymujących atorwastatynę względem grupy otrzymującej placebo (95). Badanie dotyczące wpływu atorwastatyny na populację kobiet po menopauzie przeprowadził także Berthold i wsp.. Przez 8 tygodni podawano w grupie badanej atorwastatynę w dawce 20 mg/dobę. Po tym czasie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stężeniach osteokalcyny, BALP, CTX-I, PTH w grupie przyjmującej statynę oraz w grupie kontrolnej. Podzielono jednak grupę badaną na podgrupy wiekowe. W grupie młodszej stwierdzono wzrost CTX-I i osteokalcyny pod wpływem atorwastatyny, a w grupie starszej ich spadek. Co istotne, w grupie starszych pacjentek (powyżej 63 roku życia) atorwastatyna istotnie obniżyła stężenie CTX-I (marker resorpcji kości), co wskazywałoby na korzystne działanie atorwastatyny w starszej grupie kobiet po menopauzie. Badanie to sugeruje, że wpływ atorwastatyny na metabolizm kostny może być zależny od wieku pacjentki (125). Wpływ statyn na resorpcję kości u osób w starszym wieku potwierdził także Kuzuya i wsp.. W badaniu na populacji ludzi starszych (średnia wieku 75,3 dla grupy badanej, 71,8 dla grupy kontrolnej) zaobserwowano istotny spadek wskaźnika uNTX/Cr w grupie leczonej atorwastatyną w dawce 10 mg. Spadek był obserwowany po 3 i 6 miesiącach, był znaczący zarówno względem momentu włączenia do badania jak i względem grupy kontrolnej. Nie wykazano natomiast wzrostu BALP w grupie przyjmującej atorwastatynę. W grupie kontrolnej nie zaobserwowano w tym czasie istotnych zmian w wartościach badanych markerów. W tym badaniu oceniano także BMD w momencie włączenia do badania oraz po 12 miesiącach i nie zaobserwowano istotnych zmian w obu grupach (126).

Podobnie jak w przypadku wpływu statyn na BMD, także wpływ na BTMs był bardziej zauważalny w populacji męskiej. Majima i wsp. stwierdzili statystycznie istotny

spadek sNTX u mężczyzn po trzech miesiącach stosowania atorwastatyny (127). Hamowanie resorpcji i istotnie niższe wartości CTX-I w grupie leczonej atorwastatyną wykazano także dla mężczyzn w wieku podeszłym po 12 miesiącach terapii (101). W opisywanej już wcześniej metaanalizie opublikowanej 2017 roku obejmującej dane z 33 badań klinicznych potwierdzono, przyjmowanie statyn wiązało się z podwyższonym stężeniem osteokalcyny - markera kościotworzenia. Nie stwierdzono jednak wpływu statyn na takie markery obrotu kostnego jak BALP i CTX-I. W porównaniu z grupą mężczyzn, wpływ na te zmiany wśród populacji kobiet był tylko nieznacznie dodatni lub nieistotny statystycznie (83).

W piśmiennictwie niewiele jest także doniesień dotyczących wpływu statyn na OPG w badaniach *in vivo*. W naszym badaniu nie wykazano zmiany stężenia OPG pod wpływem 12 miesięcy stosowania statyn. Znaczący wzrost OPG po 3 miesiącach przyjmowania atorwastatyny w dawce 40 mg na dobę wśród kobiet po menopauzie z hipercholesterolemią wykazano natomiast w badaniu Rattazzi i wsp. W pracy tej oceniono także limfocyty T. Po 3 miesiącach terapii stwierdzono znaczącą redukcję ekspresji RANKL, nie stwierdzono natomiast zmian w ekspresji RANK. Zmiany te potwierdzałyby pozytywny wpływ na tkankę kostną także poprzez wpływ na szlak RANKL/RANK/OPG (128). W opisywanym już we wstępie badaniu TROMSO wykazano natomiast dodatnią korelację między wysokim stężeniem OPG a ryzykiem złamań osteoporotycznych szyjki kości udowej (52). Wykazano także dodatnią korelację wysokiego stężenia OPG ze złamaniami kompresyjnymi kręgów oraz z niższymi wartościami BMD (53, 54). Wyniki te dotyczyły kobiet po menopauzie, nie będących na hormonalnej terapii zastępczej.

5.3. Możliwe dalsze kierunki badań

Brak jednoznacznych wyników oraz brak potwierdzenia doniesień z badań *in vitro* może wynikać z wielu aspektów. Do czynników mogących wpływać na uzyskiwane rozbieżności mogą należeć między innymi różne dawki stosowanych statyn, różny czas trwania ekspozycji na statynę, inne efekty w zależności od płci badanej populacji, stosunkowo niska biodostępność statyn i szereg różnych czynników wpływających na metabolizm kostny, a trudnych do wyeliminowania w badaniach klinicznych (dieta, aktywność fizyczna, leki, choroby towarzyszące). Statyny są wysoce hepatoselektywne oraz mają niską biodostępność po podaniu doustnym. Może to odpowiadać za niskie

stężenie leku osiągnięte w tkance kostnej, co utrudnia uzyskanie oczekiwanego efektu klinicznego. Aby uzyskać optymalne stężenie powodujące zmiany metabolizmu kostnego, statyny powinny osiągnąć miejsce docelowe w odpowiednim stężeniu. Ten efekt mógłby być możliwy do uzyskania m.in. z zastosowaniem nowoczesnych systemów kontrolowanego dostarczania leku. Obiecujące badania *in vitro*, mogłyby znaleźć swoje odzwierciedlenie w klinice po wdrożeniu statyn selektywnych dla kości albo transportu leku bezpośrednio do kości (17). W badaniu Crawford i wsp. porównywano wpływ lowastatyny na kość korową szczurów poprzez podanie podskórne leku oraz podanie bezpośrednio do szpiku kostnego. Zaobserwowano wzrost gęstości kości po pojedynczym podaniu doszpikowym, natomiast nie wykazano żadnego efektu po podaniu podskórnym statyny (129). Aktualnie dynamicznie prowadzone są badania naukowe dotyczące polimerowych nośników odpowiedzialnych za celowane dostarczanie leków. W 2002 roku Thylin i wsp. przeprowadzili badanie na myszach, w którym obserwowano zmiany w kościach czaszek pod wpływem: żelu metylocelulozowego podanego w iniekcji podskórnej w okolicy czaszki, żelu z simwastatyną podawanego w podobnej iniekcji podskórnej, błony polilaktydowej (PLA)(błona okluzyjna), zawierającej sam żel, wszczepionej na sklepieniu czaszki oraz pod wpływem wszczepienia błony polilaktydowej zawierającej żel i simwastatynę. Kości czaszki następnie poddano badaniu pod kątem grubości oraz zmian powierzchni. Iniekcja żelu z simwastatyną stymulowała wzrost grubości kości o 53%, podczas gdy membrana z simwastatyną i żelem powodowała wzrost grubości kości od 159 do 172% (130). W innym badaniu podawano natomiast lowastatynę za pomocą rusztowania wytworzonego z kopolimeru poli(laktyd-co-glikolid) (PLGA), wszczepionego do skóry nad czaszką myszy. Efekt stymulujący wzrost oraz mineralizację kości był wyższy niż po miejscowych iniekcjach lowastatyny (17). Oceniano także wpływ lowastatyny na szybkość gojenia się kości poprzez podanie jej za pomocą biodegradowalnych polimerowych nanokulek z PLGA. Zaobserwowano stymulowanie tworzenia kości w modelu *in vitro*, ale także w modelach *in vivo* na szczurach. Pojedyncze wstrzyknięcie w miejscu złamania zwiększało szybkość gojenia złamania kości udowej oraz zmniejszało szczelinę korową złamania (131). Lokalną skuteczność w przyspieszaniu regeneracji kości potwierdzono także dla rosuwastatyny i atorwastatyny (132-134).

Możliwa jest także podaż leku za pomocą sprzęgania go z innym lekiem silnie osteotropowym, takim jak np. bisfosfoniany, za pomocą wiązania bioodwracalnego. Hirabayashi i wsp. opracowali podaż diklofenaku do kości za pomocą takiego systemu

osteotropowego. Podaż dożylna takiego koniugatu u szczurów powodowała uwalnianie diklofenaku w macierzy kostnej przez ok 28 dni oraz była odpowiedzialna za mniej działań ubocznych ze strony przewodu pokarmowego niż podaż doustna i dożylna leku (135). Dzięki wprowadzeniu opisywanych systemów, możliwe jest stosowanie mniejszych dawek leku, osiąganie ich lokalnej skuteczności oraz zmniejszenie ogólnoustrojowych działań niepożądanych leku.

Badania prowadzone są także celem oceny synergistycznego wpływu terapii statynami i lekami powszechnie stosowanymi w leczeniu osteoporozy. W modelu zwierzęcym porównano leczenie wyindukowanej GKS osteoporozy za pomocą alendronianu sodu oraz połączeniem alendronianu sodu wraz z simwastatyną. Większą skuteczność leczenia (normalizację parametrów biochemicznych, masy kostnej i mechaniczne właściwości kości) zaobserwowano w grupie pacjentów stosujących terapię łączoną (136). Porównano także leczenie ryzedronianem sodu oraz połączeniem ryzedronianem sodu i atorwastatyny wśród 120 kobiet po menopauzie z osteoporozą lub osteopenią. Po 6 miesiącach terapii stwierdzono istotnie wyższy BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w grupie przyjmującej terapię łączoną. Nie wykazano istotnej różnicy dla BMD biodra (137). Połączenie bisfosfonianów i statyn zbadano także na populacji starszych osób z osteoporotycznym złamaniem kręgow. Grupa kontrolna leczona była przezskórną wertebroplastyką, a grupa badana dodatkowo otrzymywała rosuwastatynę i kwas zoledronowy. W grupie badanej stwierdzono wyższe wartości BMD, niższe wartości BALP i CTX-I, a także mniejsze dolegliwości bólowe i lepszy stan funkcjonalny (138).

5.4 Podsumowanie

Według naszej wiedzy, jest to pierwsze badanie porównujące wpływ tych dwóch aktualnie najczęściej stosowanych statyn na metabolizm kostny. Podsumowując otrzymane wyniki, w naszym badaniu nie wykazano ochronnego wpływu statyn na wczesny pomenopauzalny spadek gęstości kości. Zaobserwowano natomiast różnice we wpływie na metabolizm kostny między atorwastatyną i rosuwastatyną, które mogą znaleźć zastosowanie w praktyce klinicznej. Zgodnie z uzyskanymi wynikami, przy inicjacji terapii hipolipemizującej u kobiet we wczesnym okresie pomenopauzalnym jest możliwość osiągnięcia większych korzyści w zakresie profilaktyki osteoporozy wybierając do leczenia atorwastatynę nad rosuwastatyną. Wybranie statyny

odpowiadającej za pozytywny wpływ na metabolizm kostny, mogłoby być prostym narzędziem zmniejszania ryzyka osteoporozy i późniejszych złamań osteoporotycznych.

Mimo wielu doniesień dotyczących wpływu statyn na tkankę kostną i prewencję osteoporozy, wciąż w piśmiennictwie jest niewystarczająca ilość badań, a zwłaszcza badań randomizowanych z próbą kontrolną, aby uściślić dotychczasowe wyniki. Wskazane są dalsze badania obejmujące większą grupę pacjentów, dłuższy czas trwania, aktualnie stosowane statyny, aktualnie zalecane do oznaczania markery obrotu kostnego oraz eliminujące lub minimalizujące wpływ innych czynników mogących wpływać na uzyskiwane wyniki.

Nadzieję na wykorzystanie anabolicznego i antyresorpcyjnego działania statyn niosą badania dotyczące terapii łączonej osteoporozy oraz badania z wykorzystaniem polimerowych nośników leków.

Wartość przedstawionego badania mogłaby podnieść natomiast jego kontynuacja z rozszerzeniem grupy badanej oraz zrekrowaniem grupy kontrolnej.

6. Wnioski

- I.** Oceniane statyny nie wywierają ochronnego wpływu na wczesny pomenopauzalny spadek gęstości mineralnej kości u kobiet z dyslipidemią.
- II.** Wykazano różnice pomiędzy wpływem atorwastatyny i rosuwastatyny na gęstość mineralną kości w zależności od badanej lokalizacji.
- III.** Oceniane statyny nie wywierają wpływu na stężenie osteoprotegeryny oraz na procesy resorpcji kości mierzone stężeniem C-końcowego telopeptydu kolagenu typu I.
- IV.** Oceniane statyny nie wywierają ochronnego wpływu na pomenopauzalny spadek aktywności osteoblastycznej.
- V.** Atorwastatyna może bardziej niż rosuwastatyna spowalniać pomenopauzalny spadek aktywności osteoblastów oraz bardziej niż rosuwastatyna hamować pomenopauzalną aktywność osteoklastów.

7. Ograniczenia pracy

Głównym utrudnieniem przedstawionego badania było zebranie odpowiedniej liczby pacjentek. Rekrutacja odbywała się na Oddziale Nadciśnienia Tętniczego i Zaburzeń Metabolicznych SKPP oraz w przyszpitalnej Poradni Zaburzeń Metabolicznych. Do projektu zaproszono lekarzy rodzinnych, jednakże, ze względu na pandemię i spowodowane nią zmiany w organizacji pracy podstawowej opieki zdrowotnej, odzew był zdecydowanie mniejszy niż spodziewany. Duży odsetek pacjentek nie został włączony do badania ze względu na otrzymywane już prawidłowe leczenie statyną. Naszym założeniem była rekrutacja pacjentek, które dotychczas nie miały wprowadzonego leczenia.

Badanie było prowadzone w trakcie pandemii COVID-19, kiedy to ograniczona została liczba przyjęć planowych oraz wizyty pacjentów w poradni, co spowodowało mniejszą liczbę rekrutowanych pacjentek. Przyczyniło się to także do gorszej współpracy z pacjentkami dotyczącej wizyt kontrolnych oraz wykonywania badania densytometrycznego w ośrodku zewnętrznym. Ponadto, ośrodek zewnętrzny wykonujący densytometrię, czasowo także wstrzymał badania z uwagi na pogorszenie sytuacji epidemicznej.

Kolejnym problemem była również deklarowana niechęć pacjentek do przyjmowania leków z grupy statyn. Negatywne nastawienie i obawa przed działaniami niepożądanymi leku spotykane były zarówno podczas próby włączenia pacjentki do badania, jak i przy zaproszeniach na wizytę kontrolną. Część pacjentek została wyłączona z badania z uwagi na samodzielne odstawienie statyny w trakcie jego trwania.

W celu ujednolicenia wyników i zminimalizowania wpływu innych czynników (opisanych w kryteriach wyłączenia z badania), już przed rozpoczęciem badania grupa pacjentek została zawężona do wąskiej grupy pacjentek po menopauzie, a przed 65 rokiem życia, co dodatkowo utrudniało rekrutację pacjentek.

Wartość badania niewątpliwie mogłaby podnieść jego kontynuacja z rozszerzeniem grupy badanej oraz zrekrutowaniem grupy kontrolnej.

8. Streszczenie

Wstęp

Statyny, związki hamujące reduktazę 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA), są lekiem pierwszego rzutu w leczeniu powszechnie spotykanej dyslipidemii. Rozpowszechnienie dyslipidemii i terapii statynami wydaje się być szczególnie istotne w świetle doniesień o plejotropowym działaniu statyn. Wyniki opublikowanych badań naukowych wskazują na możliwość zastosowania tego działania m.in. w profilaktyce i leczeniu osteoporozy, która staje się poważnym zagrożeniem zdrowotnym i epidemiologicznym, głównie ze względu na starzenie się populacji. Bezpośredni wpływ statyn na metabolizm kostny jest złożony. W badaniach naukowych wykazano wzmożone procesy syntezy kości pod wpływem stosowania statyn. Stwierdzono także spadek resorpcji kości podczas stosowania statyn. Efekt ten wynika m.in. z hamowania resorpcji kości na tej samej ścieżce biochemicznej co powszechnie stosowane w terapii osteoporozy leki antyresorpcyjne - bisfosfoniany. Mimo bardzo obiecujących wyników badań in vitro, w badaniach in vivo uzyskiwane wyniki dotyczące zastosowania statyn w profilaktyce osteoporozy są zdecydowanie bardziej zróżnicowane i niejednoznaczne. W dotychczas opublikowanych badaniach brakuje doniesień dotyczących wpływu statyn o silnym działaniu hipolipemizującym (atorwastatyna i rosuwastatyna) na tkankę kostną, a także prac porównujących wpływ tych dwóch aktualnie najczęściej stosowanych statyn. Zgodnie ze stanem naszej wiedzy, przedstawione badanie jest pierwszym porównującym dwie aktualnie najczęściej stosowane statyny. Jest również jednym z nielicznych badań oceniających wpływ statyn na aktualnie zalecane do oznaczania w badaniach klinicznych markery obrotu kostnego.

Cele pracy

Celem pracy jest ocena wpływu terapii statynami na gęstość mineralną kości i wybrane markery obrotu kostnego u kobiet z dyslipidemią oraz porównanie wpływu dwóch najczęściej stosowanych aktualnie statyn (rosuwastatyny jako statyny hydrofilnej oraz atorwastatyny jako statyny lipofilnej) na powyższe parametry.

Material i metody

Do badania włączono 34 kobiety w okresie pomenopauzalnym (definiowanym jako okres 12 miesięcy od wystąpienia ostatniej miesiączki) i poniżej 65 roku życia z dotychczas

nieleczoną dyslipidemią, wymagającą włączenia farmakoterapii statyną. Za kryteria wyłączenia z badania uznano stany mogące znacząco wpływać na metabolizm kostny, w tym m.in. niewyrównane choroby endokrynologiczne, choroby nerek, BMI <18 lub > 35 kg/m² oraz stosowanie leków wpływających na tkankę kostną. Projekt zakładał losowy przydział pacjentek do dwóch grup – w pierwszej grupie włączono do leczenia atorwastatynę (w dawce początkowej 20mg/dobę), a w drugiej rosuwastatynę (w dawce początkowej 5-10mg/dobę). Pacjentkom w momencie włączenia do badania wykonywano badania laboratoryjne, w tym: oznaczenia wybranych markerów obrotu kostnego: N-końcowego propeptydu prokolagenu typu I (markera syntezy kości), C-końcowego telopeptydu kolagenu typu I (markera resorpcji kości), osteoprotegeryny oraz podstawowe badania laboratoryjne: profil lipidowy (stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości, cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości oraz triglicerydów), stężenie kreatyniny, aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej, fosfatazy zasadowej, wapnia, fosforanów, witaminy 25(OH)D. Badania te były powtarzane po 6 i 12 miesiącach stosowania statyny. W momencie włączenia do badania pacjentki były kierowane także na badanie densytometryczne nasady bliższej kości udowej oraz odcinka lędźwiowego kręgosłupa oceniające gęstość mineralną kości w danych lokalizacjach. Badania te były wykonywane ponownie po 12 miesiącach stosowania statyny.

Wyniki

W charakterystyce grupy badanej nie stwierdzono istotnych różnic w ocenianych parametrach pomiędzy porównywanymi grupami w momencie włączenia do badania.

Wśród wszystkich badanych odnotowano istotny statystycznie spadek gęstości mineralnej kości w obszarze szyjki kości udowej i biodra. Wśród pacjentek przyjmujących rosuwastatynę stwierdzono istotny statystycznie spadek gęstości mineralnej kości w biodrze oraz spadek na poziomie tendencji statystycznej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa. W grupie przyjmującej atorwastatynę wykazano spadek gęstości mineralnej kości w biodrze na poziomie tendencji statystycznej. Dla pacjentek przyjmujących rosuwastatynę miara siły efektu wskazała natomiast na duży spadek gęstości mineralnej kości w obszarze kręgosłupa lędźwiowego i biodra, a dla pacjentek przyjmujących atorwastatynę wskazała na duży spadek gęstości mineralnej kości w obszarze szyjki kości udowej. Analiza porównująca zmiany wartości gęstości mineralnej kości na przestrzeni 12 miesięcy nie wykazała istotnych statystycznie różnic

między zmianami gęstości mineralnej kości w grupach pacjentek leczonych atorwastatyną i rosuwastatyną. Wartość miary siły efektu wskazuje jednak na istotnie większy spadek gęstości mineralnej kości w szyjce kości udowej wśród pacjentów przyjmujących atorwastatynę.

W analizie oceniającej wpływ statyn na markery obrotu kostnego wykazano po 12 miesiącach istotny statystycznie spadek stężenia N-końcowego propeptydu prokolagenu typu I u wszystkich badanych pacjentek. W podziale na podgrupy pod względem stosowanej statyny, istotny statystycznie spadek N-końcowego propeptydu prokolagenu typu I zaobserwowano u pacjentek przyjmujących rosuwastatynę, a efekt ten nie wystąpił u osób, które przejmowały atorwastatynę. Pozostałe różnice okazały się nieistotne statystycznie.

Analiza porównująca zmiany w badanych parametrach pod względem rodzaju włączonej statyny wykazała istotną na poziomie tendencji statystycznej różnicę między grupami w zakresie zmiany wartości C-końcowego telopeptydu kolagenu typu I po 6 miesiącach od włączenia statyny. Na podstawie wyników stwierdzono, że u osób przyjmujących atorwastatynę odnotowano większy spadek C-końcowego telopeptydu kolagenu typu I w porównaniu do osób przyjmujących rosuwastatynę. Według d Cohena różnica ta była duża. Pozostałe różnice okazały się nieistotne statystycznie.

Wnioski

Na podstawie przeprowadzonych analiz można wyciągnąć następujące wnioski:

1. Oceniane statyny nie wywierają ochronnego wpływu na wczesny pomenopauzalny spadek gęstości mineralnej kości u kobiet z dyslipidemią.
2. Wykazano różnice pomiędzy wpływem atorwastatyny i rosuwastatyny na gęstość mineralną kości w zależności od badanej lokalizacji.
3. Oceniane statyny nie wywierają wpływu na stężenie osteoprotegeryny oraz na procesy resorpcji kości mierzone stężeniem C-końcowego telopeptydu kolagenu typu I.
4. Oceniane statyny nie wywierają ochronnego wpływu na pomenopauzalny spadek aktywności osteoblastycznej.
5. Atorwastatyna może bardziej niż rosuwastatyna spowalniać pomenopauzalny spadek aktywności osteoblastów oraz bardziej niż rosuwastatyna hamować pomenopauzalną aktywność osteoklastów.

9. Summary

Introduction

Statins, medications that inhibit 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase, are the first-line treatment for the treatment of dyslipidemia. The prevalence of dyslipidemia and statin therapy seems to be significant in the light of the reports on the pleiotropic effects of statins. The results of published scientific studies indicate the possibility of using this effect in the prevention and treatment of osteoporosis, which is becoming a serious health and epidemiological threat, mainly due to the aging population. The direct effect of statins on bone is complex. Studies have shown increased bone synthesis processes during the use of statins. There was also a decrease in bone resorption due to the use of statins which act by inhibiting the same biochemical pathway as the commonly used anti-resorptive drugs in the treatment of osteoporosis - bisphosphonates. Despite the very promising results of in vitro studies, in vivo results regarding the use of statins in the prophylaxis of osteoporosis are much more varied and inconclusive. Little is known about the effects of statins with a strong lipid-lowering effect (atorvastatin and rosuvastatin). There are also no studies comparing the effects of these two currently most commonly used statins. To the best of our knowledge, this study is the first to compare the two most commonly used statins. It is also one of the few studies assessing the effect of statins on the markers of bone turnover currently recommended for determination in clinical trials.

The aim

The aim of the study is the assessment of the effect of statin therapy on bone mineral density and selected bone turnover markers among women with dyslipidemia as well as the comparison of the effects of the two most commonly used statins (rosuvastatin as a hydrophilic statin and atorvastatin as a lipophilic statin) on the above parameters.

Material and methods

The study included 34 postmenopausal women (defined as the period of 12 months from the onset of the last menstruation) under the age of 65 years with previously untreated dyslipidemia requiring statin pharmacotherapy. The exclusion criteria included conditions that may significantly affect bone metabolism, such as decompensated endocrine diseases, kidney diseases, body mass index < 18 kg/m² or > 35 kg/m² and the

use of drugs that affect bone tissue. The patients were randomly administered with a statin. The first group was treated with atorvastatin (in initial dose 20 mg per day), the second group received rosuvastatin (in initial dose 5-10 mg per day).

Blood was collected by venipuncture to assess the concentrations of selected bone turnover markers: N-terminal propeptide of procollagen type I (as a marker of synthesis), C-terminal telopeptide of collagen type I (as a resorption marker), osteoprotegerin and other parameters: lipids (total cholesterol, triglycerides, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol), alkaline phosphatase, 25-hydroxyvitamin D, creatinine, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, calcium, inorganic phosphates. Each patient underwent blood tests three times: before statin intake and after six and twelve months of treatment. At the start of the study, the patients were also referred for a densitometric examination of the proximal femoral epiphysis and the lumbar spine, assessing bone mineral density in given locations. These tests were performed again after 12 months of using a statin.

Results

In the characteristics of the studied group, no significant differences in the assessed parameters were found between the compared groups at the beginning of the study.

Among all the patients, a statistically significant decrease in bone mineral density was noted in the area of the femoral neck and hip. Among patients taking rosuvastatin, a statistically significant decrease in bone mineral density in the hip and a decrease at the level of the statistical trend in the lumbar spine were found. In the atorvastatin group, a decrease in bone mineral density in the hip was shown to be at the level of the statistical trend. However, for patients taking rosuvastatin, the measure of the strength of the effect indicated a large decrease in bone mineral density in the area of the lumbar spine and hip, and for patients taking atorvastatin it indicated a large decrease in bone mineral density in the area of the femoral neck. The analysis comparing changes in bone mineral density over 12 months revealed no statistically significant differences between changes in bone mineral density in the groups of patients treated with atorvastatin and rosuvastatin. However, the value of the measure of the strength of the effect indicates a significantly greater decrease in BMD in the femoral neck among patients taking atorvastatin.

The analysis evaluating the effect of statins on bone turnover markers showed a statistically significant decrease in the concentration of the N-terminal propeptide of procollagen type I in all patients after 12 months. By statin subgroups, a statistically

significant decrease in the N-terminal propeptide of procollagen type I was observed in patients taking rosuvastatin, and this effect was not seen in those taking atorvastatin. The other differences turned out to be statistically insignificant.

The analysis comparing the changes in the examined parameters in terms of the type of statin used showed a significant difference between the groups in terms of the change in the value of the C-terminal telopeptide of type I collagen 6 months after statin was included. Based on the results, people taking atorvastatin had a greater decrease in C-terminal telopeptide of type I collagen compared to those taking rosuvastatin. The difference was big. The other differences turned out to be statistically insignificant.

Conclusions

1. Statins have no protective effect on the early postmenopausal decline in bone mineral density in women with dyslipidemia.
2. Differences have been found between the influence of atorvastatin and rosuvastatin on bone mineral density depending on the studied location.
3. Statins have no effect on the concentration of osteoprotegerin and the bone resorption processes as measured by the concentration of the C-terminal telopeptide of type I collagen.
4. Statins have no protective effect on the postmenopausal decline in osteoblastic activity.
5. Atorvastatin may be better than rosuvastatin to slow down the postmenopausal decline in osteoblast activity and bone synthesis and better than rosuvastatin to inhibit postmenopausal osteoclast activity.

10. Piśmiennictwo

1. Jin S, Jiang J, Bai P, Zhang M, Tong X, Wang H, et al. Statin use and risk of fracture: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(5):8269-75.
2. Shah SR, Werlang CA, Kasper FK, Mikos AG. Novel applications of statins for bone regeneration. *Natl Sci Rev*. 2015;2(1):85-99.
3. Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L, Szostak WB. Dyslipidemie. In: Gajewski P, editor. *Interna Szczeklika 2021*. Kraków: Medycyna Praktyczna 2021.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
5. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337.
6. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.
7. Zdrojewski T, Solnica B, Cybulska B, Bandosz P, Rutkowski M, Stokwiszewski J, et al. Prevalence of lipid abnormalities in Poland. The NATPOL 2011 survey. *Kardiologia Pol*. 2016;74(3):213-23.
8. Pajak A, Szafraniec K, Polak M, Polakowska M, Kozela M, Piotrowski W, et al. Changes in the prevalence, treatment, and control of hypercholesterolemia and other dyslipidemias over 10 years in Poland: the WOBASZ study. *Pol Arch Med Wewn*. 2016;126(9):642-52.
9. Banach M, Burchardt P, Chlebus K, Dobrowolski P, Dudek D, Dyrbus K, et al. PoLA/CFPiP/PCS/PSLD/PSD/PSH guidelines on diagnosis and therapy of lipid disorders in Poland 2021. *Arch Med Sci*. 2021;17(6):1447-547.
10. Szymanski FM, Barylski M, Cybulska B, Wozakowska-Kaplon B, Krasinski Z, Mamcarz A, et al. Recommendation for the management of dyslipidemia in Poland - Third Declaration of Sopot. Interdisciplinary Expert Position Statement endorsed by the

Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Cardiol J.* 2018;25(6):655-65.

11. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol.* 2005;19(1):117-25.

12. Robert K. Murray DKG, Victor W. Rodwell *Biochemia Harpera* Warszawa Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2010.

13. Barylski M, Banach M, Filipiak KJ. Budowa chemiczna i właściwości farmakologiczne statyn In: Banach M, Filipiak KJ, Opolski G, editors. Aktualny stan wiedzy na temat statyn Poznań: Termedia; 2013.

14. Lennernas H. Clinical pharmacokinetics of atorvastatin. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(13):1141-60.

15. Luvai A, Mbagaya W, Hall AS, Barth JH. Rosuvastatin: a review of the pharmacology and clinical effectiveness in cardiovascular disease. *Clin Med Insights Cardiol.* 2012;6:17-33.

16. Halcox JP, Deanfield JE. Beyond the laboratory: clinical implications for statin pleiotropy. *Circulation.* 2004;109(21 Suppl 1):II42-8.

17. Jadhav SB, Jain GK. Statins and osteoporosis: new role for old drugs. *J Pharm Pharmacol.* 2006;58(1):3-18.

18. Rajska-Neumann A. Osteoporoza - definicja, epidemiologia, rozpoznawanie, leczenie i profilaktyka. *Farmacja współczesna.* 2008(1):47-53.

19. Głuszko P, Tlustochowicz W, Korkosz M. Choroby metaboliczne kości In: Gajewski P, editor. *Interna Szczeklika 2021.* Kraków: Medycyna Praktyczna; 2021.

20. Robert K. Murray DKG, Victor W. Rodwell *Biochemia Harpera* . Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL ; 2010.

21. Janiszewska MK, T.; Dziedzic, M.; Żołnierczuk-Kieliszek, D.; Barańska, A. Osteoporoza jako problem społeczny - patogeneza, objawy i czynniki ryzyka osteoporozy pomopauzalnej *Problemy Higieny i Epidemiologii* 2015;96(1):106-14.

22. Boyce BF, Xing L. The RANKL/RANK/OPG pathway. *Curr Osteoporos Rep.* 2007;5(3):98-104.

23. Czerwiński ES, M. Raport osteoporoza - cicha epidemia w Polsce. . In: Europejska Fundacja Osteoporozy i Chorób Mięśniowo-Szkieletowych PTOiT, editor. *Kraków*2015.

24. Lorenc R, Gluszko P, Franek E, Jablonski M, Jaworski M, Kalinka-Warzocha E, et al. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie w Polsce. Aktualizacja 2017. *Endokrynol Pol.* 2017;68(A):1-18.
25. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. *Endocr Pract.* 2020;26(Suppl 1):1-46.
26. Szczeklik AG, P.; editors. . *Interna Szczeklika - Mały podręcznik 2020/21.* Kraków: Medycyna Praktyczna 2020.
27. Pluskiewicz W. Osteoporoza w codziennej praktyce. Warszawa Medical Tribune Polska 2019
28. Chesnut CH, 3rd, Bell NH, Clark GS, Drinkwater BL, English SC, Johnson CC, Jr., et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: urinary N-telopeptide of type I collagen monitors therapeutic effect and predicts response of bone mineral density. *Am J Med.* 1997;102(1):29-37.
29. Ross PD, Knowlton W. Rapid bone loss is associated with increased levels of biochemical markers. *J Bone Miner Res.* 1998;13(2):297-302.
30. Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD. Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: the OFELY study. *J Bone Miner Res.* 1999;14(9):1614-21.
31. Coates P. Bone turnover markers. *Aust Fam Physician.* 2013;42(5):285-7.
32. Shetty S, Kapoor N, Bondu JD, Thomas N, Paul TV. Bone turnover markers: Emerging tool in the management of osteoporosis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(6):846-52.
33. Drwńska-Matelska NW, H.; Seremak-Mrozikiewicz, A.; Majchrzycki, M.; Kujawski, R.; Czerny, B. Nowoczesna diagnostyka osteoporozy w oparciu o wykorzystanie biochemicznych markerów obrotu kostnego. *Ginekologia Polska* 2014;85:852-9.
34. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. Early changes in biochemical markers of bone turnover are associated with long-term changes in bone mineral density in elderly women on alendronate, hormone replacement therapy, or combination therapy: a three-year, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):2762-7.

35. Bauer DC, Garnero P, Bilezikian JP, Greenspan SL, Ensrud KE, Rosen CJ, et al. Short-term changes in bone turnover markers and bone mineral density response to parathyroid hormone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1370-5.
36. Lorentzon M, Branco J, Brandi ML, Bruyere O, Chapurlat R, Cooper C, et al. Algorithm for the Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in the Diagnosis, Assessment and Follow-Up of Treatment for Osteoporosis. *Adv Ther.* 2019;36(10):2811-24.
37. Eastell R, Vrijens B, Cahall DL, Ringe JD, Garnero P, Watts NB. Bone turnover markers and bone mineral density response with risedronate therapy: relationship with fracture risk and patient adherence. *J Bone Miner Res.* 2011;26(7):1662-9.
38. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, Miller P, Thompson DE, Ross PD. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1586-92.
39. Bauer DC, Schwartz A, Palermo L, Cauley J, Hochberg M, Santora A, et al. Fracture prediction after discontinuation of 4 to 5 years of alendronate therapy: the FLEX study. *JAMA Intern Med.* 2014;174(7):1126-34.
40. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, McClung M, Miller P, Broy S, et al. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res.* 2005;20(1):141-51.
41. Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int.* 2011;22(2):391-420.
42. Naylor KE, Jacques RM, Paggiosi M, Gossiel F, Peel NF, McCloskey EV, et al. Response of bone turnover markers to three oral bisphosphonate therapies in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study. *Osteoporos Int.* 2016;27(1):21-31.
43. Diez-Perez A, Naylor KE, Abrahamsen B, Agnusdei D, Brandi ML, Cooper C, et al. International Osteoporosis Foundation and European Calcified Tissue Society Working Group. Recommendations for the screening of adherence to oral bisphosphonates. *Osteoporos Int.* 2017;28(3):767-74.

44. Kregge JH, Lane NE, Harris JM, Miller PD. PINP as a biological response marker during teriparatide treatment for osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25(9):2159-71.
45. Terreni A, Pezzati P. Biochemical markers in the follow-up of the osteoporotic patients. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2012;9(2):80-4.
46. Civitelli R, Armamento-Villareal R, Napoli N. Bone turnover markers: understanding their value in clinical trials and clinical practice. *Osteoporos Int.* 2009;20(6):843-51.
47. Chen P, Satterwhite JH, Licata AA, Lewiecki EM, Sipos AA, Misurski DM, et al. Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2005;20(6):962-70.
48. Garnero P. Bone markers in osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep.* 2009;7(3):84-90.
49. Clowes JA, Hannon RA, Yap TS, Hoyle NR, Blumsohn A, Eastell R. Effect of feeding on bone turnover markers and its impact on biological variability of measurements. *Bone.* 2002;30(6):886-90.
50. Kudlacek S, Schneider B, Woloszczuk W, Pietschmann P, Willvonseder R, Austrian Study Group on Normative Values of Bone M. Serum levels of osteoprotegerin increase with age in a healthy adult population. *Bone.* 2003;32(6):681-6.
51. Wheeler G, Elshahaly M, Tuck SP, Datta HK, van Laar JM. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *J Transl Med.* 2013;11:201.
52. Jorgensen L, Hansen JB, Ahmed L, Bjornerem A, Emaus N, Joakimsen R, et al. Osteoprotegerin is associated with hip fracture incidence: the Tromso Study. *Int J Epidemiol.* 2012;41(4):1033-9.
53. Jorgensen L, Hansen JB, Brox J, Mathiesen E, Vik A, Jacobsen BK. Serum osteoprotegerin levels are related to height loss: the Tromso Study. *Eur J Epidemiol.* 2011;26(4):305-12.
54. Jorgensen L, Vik A, Emaus N, Brox J, Hansen JB, Mathiesen E, et al. Bone loss in relation to serum levels of osteoprotegerin and nuclear factor-kappaB ligand: the Tromso Study. *Osteoporos Int.* 2010;21(6):931-8.
55. Mogelvang R, Pedersen SH, Flyvbjerg A, Bjerre M, Iversen AZ, Galatius S, et al. Comparison of osteoprotegerin to traditional atherosclerotic risk factors and high-sensitivity C-reactive protein for diagnosis of atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2012;109(4):515-20.

56. Vik A, Mathiesen EB, Brox J, Wilsgaard T, Njolstad I, Jorgensen L, et al. Serum osteoprotegerin is a predictor for incident cardiovascular disease and mortality in a general population: the Tromso Study. *J Thromb Haemost.* 2011;9(4):638-44.
57. 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(5446):1946-9.
58. Mandal CC. High Cholesterol Deteriorates Bone Health: New Insights into Molecular Mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;6:165.
59. Monjo M, Rubert M, Wohlfahrt JC, Ronold HJ, Ellingsen JE, Lyngstadaas SP. In vivo performance of absorbable collagen sponges with rosuvastatin in critical-size cortical bone defects. *Acta Biomater.* 2010;6(4):1405-12.
60. Garrett IR, Gutierrez G, Mundy GR. Statins and bone formation. *Curr Pharm Des.* 2001;7(8):715-36.
61. Coxon FP, Rogers MJ. The role of prenylated small GTP-binding proteins in the regulation of osteoclast function. *Calcif Tissue Int.* 2003;72(1):80-4.
62. Benford HL, Frith JC, Auriola S, Monkkonen J, Rogers MJ. Farnesol and geranylgeraniol prevent activation of caspases by aminobisphosphonates: biochemical evidence for two distinct pharmacological classes of bisphosphonate drugs. *Mol Pharmacol.* 1999;56(1):131-40.
63. Fisher JE, Rogers MJ, Halasy JM, Luckman SP, Hughes DE, Masarachia PJ, et al. Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(1):133-8.
64. Staal A, Frith JC, French MH, Swartz J, Gungor T, Harrity TW, et al. The ability of statins to inhibit bone resorption is directly related to their inhibitory effect on HMG-CoA reductase activity. *J Bone Miner Res.* 2003;18(1):88-96.
65. Grasser WA, Baumann AP, Petras SF, Harwood HJ, Jr., Devalaraja R, Renkiewicz R, et al. Regulation of osteoclast differentiation by statins. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2003;3(1):53-62.
66. Viereck V, Grundker C, Blaschke S, Frosch KH, Schoppet M, Emons G, et al. Atorvastatin stimulates the production of osteoprotegerin by human osteoblasts. *J Cell Biochem.* 2005;96(6):1244-53.
67. Ahn KS, Sethi G, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Simvastatin, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, suppresses osteoclastogenesis induced

by receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand through modulation of NF-kappaB pathway. *Int J Cancer*. 2008;123(8):1733-40.

68. 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(10):589-92.

69. Oxlund H, Dalstra M, Andreassen TT. Statin given perorally to adult rats increases cancellous bone mass and compressive strength. *Calcif Tissue Int*. 2001;69(5):299-304.

70. Oxlund H, Andreassen TT. Simvastatin treatment partially prevents ovariectomy-induced bone loss while increasing cortical bone formation. *Bone*. 2004;34(4):609-18.

71. El-Nabarawi N, El-Wakd M, Salem M. Atorvastatin, a double weapon in osteoporosis treatment: an experimental and clinical study. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:1383-91.

72. Kalegasioglu F, Olcay E, Olgac V. Statin-induced calcific Achilles tendinopathy in rats: comparison of biomechanical and histopathological effects of simvastatin, atorvastatin and rosuvastatin. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2017;25(6):1884-91.

73. Chang B, Yang J, Li H, Lu S, Chen L, Fang P. Effects of atorvastatin on bone metabolism and bone mineral density in Wistar rats. *Pharmazie*. 2011;66(7):535-7.

74. Gradosova I, Zivna H, Svejkovska K, Palicka V, Tichy A, Zivny P. The role of atorvastatin in bone metabolism in male albino Wistar rats. *Pharmazie*. 2011;66(8):606-10.

75. Shahrezaee M, Oryan A, Bastami F, Hosseinpour S, Shahrezaee MH, Kamali A. Comparative impact of systemic delivery of atorvastatin, simvastatin, and lovastatin on bone mineral density of the ovariectomized rats. *Endocrine*. 2018;60(1):138-50.

76. Uyar Y, Baytur Y, Inceboz U, Demir BC, Gumuser G, Ozbilgin K. Comparative effects of risedronate, atorvastatin, estrogen and SERMs on bone mass and strength in ovariectomized rats. *Maturitas*. 2009;63(3):261-7.

77. Kalegasioglu F, Olcay E, Onur R. Statins as potential agents for the prevention and treatment of osteoporosis. *Endocrine*. 2018;62(1):269.

78. Weir CB, Jan A. BMI Classification Percentile And Cut Off Points. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2021.

79. Huxley R, Mendis S, Zheleznyakov E, Reddy S, Chan J. Body mass index, waist circumference and waist:hip ratio as predictors of cardiovascular risk--a review of the literature. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(1):16-22.

80. Cohen J, Ebl. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd ed. Hillsdale, N.J: L. Erlbaum Associates; 1988.
81. Sullivan GM, Feinn R. Using Effect Size-or Why the P Value Is Not Enough. *J Grad Med Educ.* 2012;4(3):279-82.
82. Ialongo C. Understanding the effect size and its measures. *Biochem Med (Zagreb).* 2016;26(2):150-63.
83. An T, Hao J, Sun S, Li R, Yang M, Cheng G, et al. Efficacy of statins for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2017;28(1):47-57.
84. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Effects of statins on bone mineral density: a meta-analysis of clinical studies. *Bone.* 2007;40(6):1581-7.
85. Wang Z, Li Y, Zhou F, Piao Z, Hao J. Effects of Statins on Bone Mineral Density and Fracture Risk: A PRISMA-compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(22):e3042.
86. Roca-Millan E, Gonzalez-Navarro B, Izquierdo-Gomez K, Mari-Roig A, Jane-Salas E, Lopez-Lopez J, et al. The Application of Statins in the Regeneration of Bone Defects. Systematic Review and Meta-Analysis. *Materials (Basel).* 2019;12(18).
87. Tsartsalis AN, Dokos C, Kaiafa GD, Tsartsalis DN, Kattamis A, Hatzitolios AI, et al. Statins, bone formation and osteoporosis: hope or hype? *Hormones (Athens).* 2012;11(2):126-39.
88. Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;142:155-70.
89. Greendale GA, Sowers M, Han W, Huang MH, Finkelstein JS, Crandall CJ, et al. Bone mineral density loss in relation to the final menstrual period in a multiethnic cohort: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Bone Miner Res.* 2012;27(1):111-8.
90. Sirola J, Sirola J, Honkanen R, Kroger H, Jurvelin JS, Maenpaa P, et al. Relation of statin use and bone loss: a prospective population-based cohort study in early postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2002;13(7):537-41.
91. Rejnmark L, Buus NH, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Larsen ML, et al. Effects of simvastatin on bone turnover and BMD: a 1-year randomized controlled trial in postmenopausal osteopenic women. *J Bone Miner Res.* 2004;19(5):737-44.
92. Bone HG, Kiel DP, Lindsay RS, Lewiecki EM, Bolognese MA, Leary ET, et al. Effects of atorvastatin on bone in postmenopausal women with dyslipidemia: a double-

blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4671-7.

93. 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(2):97-104.

94. Kim SY, Yoo DM, Min C, Kim JH, Kwon MJ, Kim J-H, et al. Association between Osteoporosis and Previous Statin Use: A Nested Case-Control Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2021;18(22):11902.

95. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamauchi M, Sugimoto T. Rosuvastatin increased serum osteocalcin levels independent of its serum cholesterol-lowering effect in patients with type 2 diabetes and hypercholesterolemia. *Intern Med.* 2009;48(21):1869-73.

96. 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(6):744-8.

97. Solomon DH, Finkelstein JS, Wang PS, Avorn J. Statin lipid-lowering drugs and bone mineral density. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005;14(4):219-26.

98. Thabit A, Alhifany A, Alsheikh R, Namnqani S, Al-Mohammadi A, Elmorsy S, et al. Effect of simvastatin and atorvastatin on serum vitamin d and bone mineral density in hypercholesterolemic patients: a cross-sectional study. *J Osteoporos.* 2014;2014:468397.

99. 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(3):1137-42.

100. Perez-Castrillon JL, Abad L, Vega G, Sanz-Cantalapiedra A, Garcia-Porrero M, Pinacho F, et al. Effect of atorvastatin on bone mineral density in patients with acute coronary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2008;12(2):83-8.

101. Chen ZG, Cai HJ, Jin X, Lu JH, Wang J, Fang NY. Effects of atorvastatin on bone mineral density (BMD) and bone metabolism in elderly males with osteopenia and mild dyslipidemia: a 1-year randomized trial. *Arch Gerontol Geriatr.* 2014;59(3):515-21.

102. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet.* 2002;359(9320):1841-50.

103. Bono CM, Einhorn TA. Overview of osteoporosis: pathophysiology and determinants of bone strength. *Eur Spine J.* 2003;12 Suppl 2:S90-6.

104. Wishart J, Horowitz M, Need A, Nordin BE. Relationship between forearm and vertebral mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med.* 1990;150(6):1329-31.
105. Chin KY. The Relationship between Follicle-stimulating Hormone and Bone Health: Alternative Explanation for Bone Loss beyond Oestrogen? *Int J Med Sci.* 2018;15(12):1373-83.
106. Riggs BL. The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption. *J Clin Invest.* 2000;106(10):1203-4.
107. Kushida K, Takahashi M, Kawana K, Inoue T. Comparison of markers for bone formation and resorption in premenopausal and postmenopausal subjects, and osteoporosis patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(8):2447-50.
108. Shieh A, Greendale GA, Cauley JA, Karlamangla AS. The Association between Fast Increase in Bone Turnover During the Menopause Transition and Subsequent Fracture. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4).
109. Ebeling PR, Atley LM, Guthrie JR, Burger HG, Dennerstein L, Hopper JL, et al. Bone turnover markers and bone density across the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(9):3366-71.
110. Yoo JI, Park AJ, Lim YK, Kweon OJ, Choi JH, Do JH, et al. Age-related Reference Intervals for Total Collagen-I-N-terminal Propeptide in Healthy Korean Population. *J Bone Metab.* 2018;25(4):235-41.
111. Tobias JH, Compston JE. Does estrogen stimulate osteoblast function in postmenopausal women? *Bone.* 1999;24(2):121-4.
112. Okazaki R, Inoue D, Shibata M, Saika M, Kido S, Ooka H, et al. Estrogen promotes early osteoblast differentiation and inhibits adipocyte differentiation in mouse bone marrow stromal cell lines that express estrogen receptor (ER) alpha or beta. *Endocrinology.* 2002;143(6):2349-56.
113. Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. *Trends Endocrinol Metab.* 2012;23(11):576-81.
114. Phan BA, Toth PP. Dyslipidemia in women: etiology and management. *Int J Womens Health.* 2014;6:185-94.
115. Chuengsamarn S, Rattanamongkoulgul S, Suwanwalaikorn S, Wattanasirichaigoon 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(4):1011-5.

116. Hernandez JL, Olmos JM, Romana G, Martinez J, Castillo J, Yezerska I, et al. Bone turnover markers in statin users: a population-based analysis from the Camargo Cohort Study. *Maturitas*. 2013;75(1):67-73.
117. Hernandez JL, Olmos JM, Romana G, Martinez 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(2):184-91.
118. Stein EA, Farnier M, Waldstreicher J, Mercuri M, Simvastatin/Atorvastatin Study G. Effects of statins on biomarkers of bone metabolism: a randomised trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2001;11(2):84-7.
119. 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(4):427-33.
120. Tikiz C, Tikiz H, Taneli F, Gumuser G, Tuzun C. Effects of simvastatin on bone mineral density and remodeling parameters in postmenopausal osteopenic subjects: 1-year follow-up study. *Clin Rheumatol*. 2005;24(5):447-52.
121. Lin TK, Chou P, Lin CH, Hung YJ, Jong GP. Long-term effect of statins on the risk of new-onset osteoporosis: A nationwide population-based cohort study. *PLoS One*. 2018;13(5):e0196713.
122. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Statin but not non-statin lipid-lowering drugs decrease fracture risk: a nation-wide case-control study. *Calcif Tissue Int*. 2006;79(1):27-36.
123. Leutner M, Matzhold C, Bellach L, Deischinger C, Harreiter J, Thurner S, et al. Diagnosis of osteoporosis in statin-treated patients is dose-dependent. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(12):1706-11.
124. Lin TK, Liou YS, Lin CH, Chou P, Jong GP. High-potency statins but not all statins decrease the risk of new-onset osteoporotic fractures: a nationwide population-based longitudinal cohort study. *Clin Epidemiol*. 2018;10:159-65.
125. Berthold HK, Unverdorben S, Zittermann A, Degenhardt R, Baumeister B, Unverdorben M, et al. Age-dependent effects of atorvastatin on biochemical bone turnover markers: a randomized controlled trial in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2004;15(6):459-67.

126. Kuzuya M, Suzuki Y, Asai T, Koike T, Kanda S, Nakamura A, et al. Atorvastatin, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, reduces bone resorption in the elderly. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(11):1677-8.
127. 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(1):145-51.
128. Rattazzi M, Faggin E, Buso R, Di Virgilio R, Puato M, Plebani M, et al. Atorvastatin Reduces Circulating Osteoprogenitor Cells and T-Cell RANKL Expression in Osteoporotic Women: Implications for the Bone-Vascular Axis. *Cardiovasc Ther.* 2016;34(1):13-20.
129. Crawford D, Qi, H., Chidsey-Frank, K. et al. . Statin increases cortical bone in young male rats by single, local administration but fails to restore bone in ovariectomized (OVX) rats by daily systemic administration. . *J Bone Miner Res* 2001;16:295.
130. Thylin MR, McConnell JC, Schmid MJ, Reckling RR, Ojha J, Bhattacharyya I, et al. Effects of simvastatin gels on murine calvarial bone. *J Periodontol.* 2002;73(10):1141-8.
131. Garrett IR, Gutierrez GE, Rossini G, Nyman J, McCluskey B, Flores A, et al. Locally delivered lovastatin nanoparticles enhance fracture healing in rats. *J Orthop Res.* 2007;25(10):1351-7.
132. Turer A, Turer CC, Balli U, Durmuslar MC, Onger ME, Celik HH. Effect of Local Rosuvastatin Administration on Calvarial Bone Defects. *J Craniofac Surg.* 2016;27(8):2036-40.
133. Rezazadeh M, Parandeh M, Akbari V, Ebrahimi Z, Taheri A. Incorporation of rosuvastatin-loaded chitosan/chondroitin sulfate nanoparticles into a thermosensitive hydrogel for bone tissue engineering: preparation, characterization, and cellular behavior. *Pharm Dev Technol.* 2019;24(3):357-67.
134. Xie Y, Tan X, Huang J, Huang H, Zou P, Hu J. Atorvastatin-loaded micelles with bone-targeted ligand for the treatment of osteoporosis. *Drug Deliv.* 2017;24(1):1067-76.
135. Hirabayashi H, Takahashi T, Fujisaki J, Masunaga T, Sato S, Hiroi J, et al. Bone-specific delivery and sustained release of diclofenac, a non-steroidal anti-inflammatory drug, via bisphosphonic prodrug based on the Osteotropic Drug Delivery System (ODDS). *J Control Release.* 2001;70(1-2):183-91.
136. Sequetto PL, Goncalves RV, Pinto AS, Oliveira MGA, Maldonado I, Oliveira TT, et al. Low Doses of Simvastatin Potentiate the Effect of Sodium Alendronate in Inhibiting

Bone Resorption and Restore Microstructural and Mechanical Bone Properties in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Microsc Microanal.* 2017;23(5):989-1001.

137. 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(1):63-8.

138. Li H, Wang Y, Wang R, Yue L, Chen S, Li C. Effects of rosuvastatin and zoledronic acid in combination on the recovery of senile osteoporotic vertebral compression fracture following percutaneous vertebroplasty. *J Int Med Res.* 2020;48(5):300060520925390.

11. Spis tabel i rycin

Tabela 1. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego.

Tabela 2. Podział statyn ze względu na sposób otrzymywania.

Tabela 3. Podział statyn ze względu na budowę chemiczną i podobieństwo farmakokinetyczne.

Tabela 4. Podział statyn ze względu na właściwości fizykochemiczne.

Tabela 5. Klasyfikacja masy ciała na podstawie BMI.

Tabela 6. Charakterystyka grupy badanej w momencie włączenia do badania.

Tabela 7. Charakterystyka grup stosujących atorwastatynę i rosuvastatynę w momencie włączenia do badania.

Tabela 8. Porównanie gęstości mineralnej kości przed włączeniem statyny oraz po 12 miesiącach od jej włączenia u wszystkich badanych oraz w podgrupach uwzględniających rodzaj przyjmowanej statyny.

Tabela 9. Porównanie wartości markerów obrotu kostnego przed i po (6 oraz 12 miesięcy) włączeniu statyny u wszystkich badanych oraz z uwzględnieniem rodzaju włączonej statyny.

Tabela 10. Porównanie zmian wartości wskaźników gęstości mineralnej kości przed włączeniem statyny oraz po 12 miesiącach u pacjentek przyjmujących atorwastatynę lub rosuvastatynę.

Tabela 11. Porównanie zmian wartości markerów obrotu kostnego przed włączeniem statyny oraz po 6 i 12 miesiącach między przyjmującymi atorwastatynę i rosuvastatynę.

Rycina 1. Karta oceny ryzyka sercowo-naczyniowego SCORE.

Rycina 2. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego.

Rycina 3. Cele terapeutyczne dla LDL-C w zależności od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Rycina 4. Karta oceny ryzyka sercowo-naczyniowego SCORE 2.

Rycina 5. Strategie interwencji w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego i wartości LDL-C.

Rycina 6. Biosynteza cholesterolu. Mechanizm działania statyn.

Rycina 7. Działania plejotropowe statyn i jednostki chorobowe, w których badana jest możliwość wykorzystania efektów plejotropowych.

Rycina 8. Wpływ statyn na syntezę kości.

Rycina 9. Biosynteza cholesterolu. Mechanizm działania statyn i bisfosfonianów.

Rycina 10. Wpływ statyn na resorpcję kości.

Rycina 11. Schemat badania.

Rycina 12. Przebieg badania.

12. Aneks

Załącznik nr 1. Ankieta autorska oceniająca grupę badaną pod względem społeczno-demograficznym oraz uwzględniająca czynniki ryzyka osteoporozy.

ANKIETA

1. Imię i nazwisko:
2. Data urodzenia:
3. Telefon:
4. Miejsce zamieszkania (właściwe podkreślić):
 - WIEŚ
 - MIASTO
5. Masa ciała:
6. Wzrost:
7. Obwód talii:
8. Obwód bioder:
9. Dieta: (właściwe podkreślić)
 - BRAK
 - WEGETARIAŃSKA
 - WEGAŃSKA
 - CUKRZYCOWA
 - Inna (jeśli tak, to jaka?)
10. Papierosy: NIE TAK (jeśli tak, to ile?)
11. Alkohol: NIE TAK (jeśli tak, to czy więcej niż 3 kufle piwa/3 kieliszki wódki/3 kieliszki wina dziennie? NIE TAK)
12. Menopauza: NIE TAK (jeśli tak, to proszę podać wiek ostatniej miesiączki)
13. Czy choruje Pani na:
 - Reumatoidalne zapalenie stawów NIE TAK
 - Obturacyjną chorobę płuc NIE TAK
 - Astmę NIE TAK
 - Niedoczynność tarczycy NIE TAK (jeśli tak, proszę podać ostatnią wartość TSH) _____
 - Nadczynność tarczycy NIE TAK (jeśli tak, proszę podać ostatnią wartość TSH) _____

- Nadczynność przytarczyc NIE TAK
- Niedoczynność przytarczyc NIE TAK
- Cukrzycę typu 1 NIE TAK
- Cukrzycę typu 2 NIE TAK
- Wrodzoną łamliwość kości NIE TAK
- Zespół złego wchłaniania NIE TAK
- Przewlekłą chorobą wątroby NIE TAK
- Przewlekłą chorobę nerek NIE TAK (jeśli tak, proszę podać ostatnią wartość kreatyniny lub eGFR)
- Osteoporozę NIE TAK
- Anoreksję NIE TAK
- Aktywny proces nowotworowy NIE TAK
- Inną chorobę: _____

14. Czy przyjmuje Pani jakieś leki: NIE TAK (jeśli tak, to jakie?)

15. Czy przyjmuje Pani suplementy wapniowe: NIE TAK

16. Czy przyjmuje Pani lub przyjmowała przez minimum trzy miesiące glikokortykosteroidy: NIE TAK (jeśli tak, proszę podać nazwę preparatu i dawkę)

17. Złamanie biodra u rodziców: NIE TAK

18. Przebyte złamanie: NIE TAK (jeśli tak, to czy w wyniku urazu? NIE TAK)

Załącznik nr 2. Uchwała komisji bioetycznej.



UNIwersytet Medyczny Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym
Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Collegium Stomatologicum
ul. Bukowska 70
60-812 Poznań

tel. (+48 61) 854 73 36
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 1292/18

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (t.j. Dz. U. z 2017, poz. 125 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 489); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz. U. z 2016, poz. 2142 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 17 lutego 2016 r. I w sprawie wzorów wniosków związanych z badaniem klinicznym wyrobu medycznego lub opakowanego wyrobu medycznego do implantacji oraz wysokości opłat za złożenie tych wniosków (Dz. U. z 2016 r., poz. 208); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (t.j. Dz. U. z 2017r. poz. 211, z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobów (Dz. U. 2010, Nr 194 poz. 1290); Ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (t.j. Dz. U. z 2016 r., poz. 1718); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, poz. 489); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 9 poz. 491); w oparciu o Deklarację Helsińską - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznych z Udziałem Ludzi oraz przepisy ICH GCP.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 06 grudnia 2018 r.

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

Kierownik projektu: prof. dr hab. n.med. Wiesław Bryl

Miejsce prowadzenia badań:

**Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych
i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu**

Główny badacz: lek. Anna Braszak

Członkowie zespołu

badawczego:

lek. Anna Braszak

dr n. med. Marta Walczak-Gałęzewska

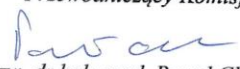
prof. dr hab. n.med. Wiesław Bryl

Temat badań:

„Ocena wpływu statyn na gęstość mineralną kości oraz wybrane markery obrotu kostnego u kobiet z dyslipidemią”.

Komisja podjęła Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu poprawek wprowadzonych do protokołu powyższego badania, polegających na poszerzeniu składu zespołu badawczego i dodaniu nowego ośrodka badawczego oraz na zmianie tematu badania z „Ocena wpływu wybranych statyn na gęstość mineralną kości oraz markery obrotu kostnego u pacjentów z dyslipidemią” na powyższy, zgodnie z Aneks nr 1 z dnia 06.12.2018r. do Uchwały Komisji Bioetycznej nr 988/18 z dnia 11.10.2018r. Metodyka badania nie uległa zmianom.

Przewodniczący Komisji


prof. zw. dr hab. med. Paweł Chęciński