

Ovlivnění metabolismu cholesterolu aminobisfosfonáty

Ľubica Cibičková

2. interní klinika, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Tento přehledový článek shrnuje poznatky o poměrně málo prostudovaném tématu – účinku aminobisfosfonátů na metabolismus cholesterolu. Mezi aminobisfosfonáty (tzv. *nitrogen – containing bisphosphonates*, N-BPs) řadíme ibandronát, pamidronát, zolendronát, risedronát a alendronát. Jejich mechanismem účinku je zásah do syntézy cholesterolu inhibicí enzymu farnesylpyrofosfát syntetázy (neboli isopentenyl transferázy). Díky této schopnosti jsou na základě většiny klinických studií schopny pozitivně ovlivnit lipidogram – dochází k poklesu sérového cholesterolu a také LDL-cholesterolu a k vzestupu HDL-cholesterolu. Zatím nemáme dostatek dat k spolehlivému vyjádření se k účinku N-BPs na metabolismus cholesterolu v mozku. Přestože jsou aminobisfosfonáty primárně indikovány k terapii osteopatií, jejich účinek na syntézu cholesterolu podobný účinku statinů vybízí k spekulaci nad možným obdobným využitím v klinické praxi.

Klíčová slova: bisfosfonáty, cholesterol.

Influence of cholesterol metabolism by nitrogen – containing bisphosphonates

This review summarizes pieces of knowledge about the influence of nitrogen-containing bisphosphonates (N-BPs) on cholesterol metabolism. This issue has been studied just little so far. Ibandronate, pamidronate, zoledronate, risedronate and alendronate belong to N-BPs. Their mechanism of action is the inhibition of pharnesylpyrophosphate synthetase (or isopenthenyl transpherase), an enzyme in cholesterol biosynthesis pathway. Owing to this ability, positive influence on lipidogram (lowering of serum cholesterol, LDL-cholesterol and increase of HDL-cholesterol) has been demonstrated in the majority of clinical studies. There is not enough data about the influence of N-BPs on brain cholesterol metabolism. Even though N-BPs are primary indicated in therapy of bone disorders, their influence on cholesterol synthesis is similar to statins and begs the question about their similar use in clinical praxis.

Key words: bisphosphonates, cholesterol.

Klin Farmakol Farm 2009; 23(1): 42–43

Bisfosfonáty patří dnes mezi hojně předepsované lékové skupiny. Jsou indikovány v léčbě hyperkalcémie, osteolytických kostních nádorů či metastáz, Pagetovy choroby a postmenopauzální osteoporózy. Jedná se o analoga pyrofosfátu, u kterých byl kyslík nahrazen uhlíkem. Na tento uhlík jsou pak navázány různé postranní řetězce, na nichž závisí účinnost a mechanismy účinku jednotlivých bisfosfonátů (1). V praxi se nejčastěji používá osm zástupců bisfosfonátů – klodronát, etidronát, tiludronát (tzv. *non-nitrogen – containing bisphosphonates*, non-N-BPs), ibandronát, pamidronát, zolendronát, risedronát a alendronát (tzv. *nitrogen – containing bisphosphonates*, N-BPs, aminobisfosfonáty).

Aminobisfosfonáty mají ve svém postranním řetězci aminokyselinu, a tak vykazují vysokou afinitu ke kostnímu minerálu a koncentrují se na kostním povrchu převážně v místech, která jsou enzymaticky iniciována pro přichycení osteoklastů. Jsou schopny zpomalovat resorpci kosti, a proto jsou registrovány především k terapii postmenopauzální osteoporózy (1).

Aminobisfosfonáty byly zavedeny do klinického použití bez známosti přesného mechanismu účinku. Teprve v poslední dekádě bylo objasněno jejich působení na molekulární úrovni. Amin a kol. poukázali na to, že aminobisfosfonáty zasahují do syntézy cholesterolu – jsou slabými inhibitory squalensyntázy, avšak silnými

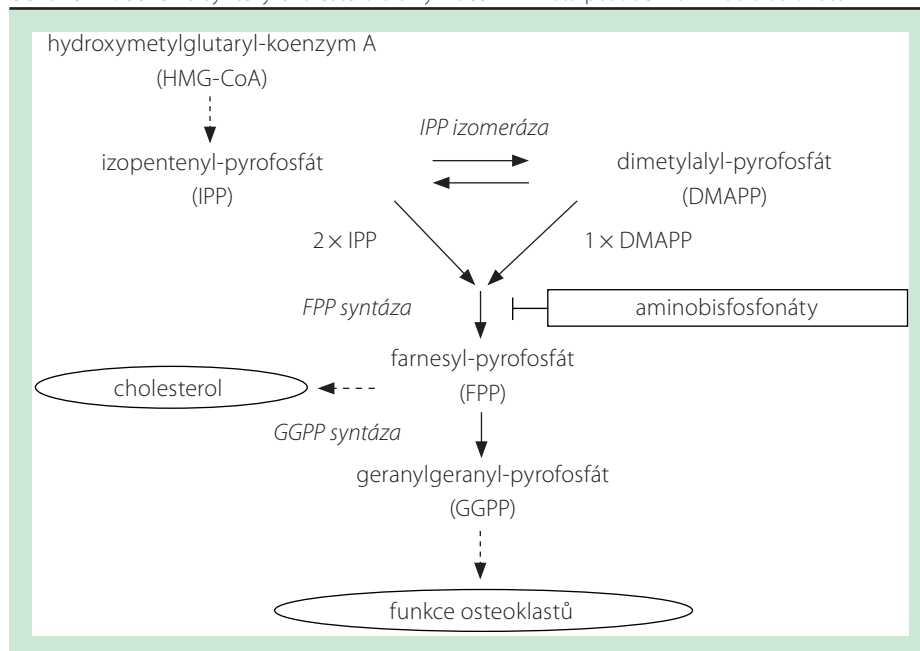
inhibitory biosyntézy sterolů z mevalonátu (2). Cílový enzym byl tedy následně hledán na cestě mezi mevalonátem a farnesylpyrofosfátem. Posléze byla identifikována farnesylpyrofosfát syntetáza (neboli isopentenyl transferáza) jako klíčový enzym, který je N-BPs inhibován (3). Inhibicí tohoto enzymu dochází jednak k zablokování syntézy cholesterolu, ale také k zabránění izoprenylace proteinů (obrázek 1). Potlačení izoprenylace je právě klíčové v inhibici resorpcce kosti osteoklasty (přehledně viz citace 4).

Jestliže tedy bisfosfonáty zasahují do syntézy cholesterolu, mohlo by díky této schopnosti docházet k jeho poklesu v séru. K takovému zjištění dospěli již před více než 30 lety Canniga

Tabulka 1. Vliv bisfosfonátů na lipidogram v klinických studiích

Autor, rok vydání	Použitý bisfosfonát	HDL-cholesterol	LDL-cholesterol	Celkový cholesterol	Triglyceridy
Montagnani, 2003	pamidronát	☒ o 10,3 %	☒ o 5,5 %	ns	ns
Iwamoto, 2008	alendronát	ns	ns	ns	ns
Guney, 2008	alendronát	ns	☒ o 5,9 %	☒ o 8,6 %	☒ o 15,6 %
Adami, 2000	neridronát, pamidronát a alendronát	☒ o 17–18 %	☒ o 5–6 %	ns	ns

Legenda: ns = nesignifikanční změny

Obrázek 1. Schéma syntézy cholesterolu s vyznačením místa působení aminobisfosfonátů

a kol., kteří publikovali o snížení sérového cholesterolu i triacylglycerolů po podávání etidronátu u lidí (5). Podobně také pamidronát podávaný intravenózně v 3měsíčních cyklech po dobu 9ti měsíců pacientům s Pagetovou chorobou způsobil pokles celkového cholesterolu, přičemž došlo k poklesu LDL- a vzestupu HDL-cholesterolu (6). Recentní prospektivní studie u pacientů s hyperlipidemií a osteoporózou také prokázala pokles celkového cholesterolu, triglyceridů a LDL cholesterolu po 6ti měsíčním podávání alendronátu v dávce 10 mg/den (7). Autoři této studie dokonce doporučují vyčkat se zahájením terapie hypolipidemiky, pokud je hyperlipidémie zjištěna u pacientů užívajících bisfosfonát (7). K obdobným výsledkům dospěla také další prospektivní studie u postmenopauzálních žen, kde došlo po ročním intravenózním podávání N-BPs k hraničnímu snížení celkového cholesterolu a triglyceridů a k signifikantnímu poklesu LDL- a vzestupu HDL-cholesterolu (8). Při podávání nižší dávky alendronátu (5 mg/den) v jiné roční prospektivní studii u postmenopauzálních žen byl však pokles celkového cholesterolu a triglyceridů pouze nesignifikantní, nedošlo k poklesu LDL-cholesterolu a apolipoproteinu B (o 5–6 %) a vzestupu HDL-cholesterolu (po 12ti měsících až o 17–18 %) (9). Na základě uvedených studií lze tedy při podávání N-BPs očekávat příznivý vliv na lipidogram, avšak při podávání dostatečné dávky.

Také několik experimentálních prací se zabývalo vlivem bisfosfonátů na hladinu lipidů. Snížení sérového cholesterolu u potkanů po podávání

lipofilních 1,1-bisfosfonátů popsali jako první Ciosek a kol. (10). Následná studie s alendronátem podávaným 3 týdny v dávce 3 mg/kg/den ovariectomovaným potkanům ovlivnění sérového cholesterolu nepotvrdila (11). Naše skupina podávala stejnou dávku alendronátu potkanům po dobu 9 nebo 15 dní, kdy jsme po 9denním podávání nezaznamenali signifikantní změnu (12), avšak po 15 dnech již došlo k mírnému snížení celkového sérového cholesterolu (o 18 %), LDL-cholesterolu (o 10 %), avšak také k poklesu HDL-cholesterolu a nesignifikantnímu vzestupu triglyceridů (dosud nepublikovaná data). Zde se ukazuje, že závisí nejen na dávce, ale také na délce podávání N-BPs.

Cholesterol v těle není však syntetizován pouze v játrech, ale také v centrálním nervovém systému (CNS). Kromě snížení sérového cholesterolu lze tedy předpokládat i ovlivnění syntézy cholesterolu v CNS. Základní otázkou však je, zda aminobisfosfonáty do CNS pronikají. Pokud by pronikaly, mohly by působit podobně jako lipofilní statiny (inhibitory jiného kroku syntézy cholesterolu), tj. snižovat syntézu cholesterolu v CNS (viz např. 13). Působením aminobisfosfonátů na CNS se však zabývá pouze velmi málo autorů. V dostupné literatuře jsme nenalezli přímý důkaz pro průnik aminobisfosfonátů přes hematoencefalickou bariéru, avšak existují kazuistická sdělení popisující nežádoucí účinky alendronátu a pamidronátu na mozek (14, 15). Výsledky experimentů v naší laboratoři nasvědčují také možnému průniku alendronátu přes hematoencefalickou bariéru – prokázali jsme snížení syntézy cholesterolu v CNS potkanů po podávání tohoto bis-

fosfonátu (12). Přestože klinická relevance těchto experimentálních dat není zatím zcela objasněna, ukazují se spojitosti mezi léky snižujícím syntézu cholesterolu a Alzheimerovou demencí.

Závěrem lze shrnout, že přestože jsou aminobisfosfonáty primárně indikovány k terapii osteopatií, jejich účinek na syntézu cholesterolu podobný účinku statinů vybízí k spekulaci nad možným obdobným využitím v klinické praxi.

Tato práce byla podpořena Výzkumným záměrem Fakultní nemocnice Hradec Králové č. MZO 00179906.

Literatura

1. Marek J, ed. Farmakoterapie vnitřních nemocí. 3. vydání. Praha: Grada Publishing, a.s., 2005: 453–454.
2. Amin D, Conell SA, Gustafson SK, et al. Bisphosphonates used for the treatment of bone disorders inhibit squalene synthase and cholesterol biosynthesis. *J Lipid Res* 1992; 33: 1657–1663.
3. Bergstrom JD, Bostedor RG, Masarachia PJ, et al. Alendronate is a specific, nanomolar inhibitor of farnesyl diphosphate synthase. *Arch Biochem Biophys* 2000; 373(1): 231–241.
4. Reza AA, Rodan GA. Nitrogen-containing bisphosphonate mechanism of action. *Mini Rev Med Chem* 2004; 4: 711–719.
5. Canigga A, Gennari C, Picci M. Disphosphonate (etidronate) lowers cholesterol and total lipid levels in the blood of humans. *Biol Soc Ital Biol Sper* 1974; 50: 1416–1422.
6. Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C, et al. Changes in serum HDL and LDL cholesterol in patients with Paget's bone disease treated with pamidronate. *Bone* 2003; 32: 15–19.
7. Guney E, Kisakol G, Ozgen AG, et al. Effects of bisphosphonates on lipid metabolism. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29(2): 252–255.
8. Adami S, Braga V, Guidi G, et al. Chronic intravenous aminobisphosphonate therapy increases high-density lipoprotein cholesterol and decreases low density lipoprotein cholesterol. *J Bone Miner Res* 2000; 15(3): 599–604.
9. Iwamoto J, Sato Y, Uxwa M, et al. Comparison of Effects of alendronate and raloxifene on lumbar bone mineral density, bone turnover, and lipid metabolism in elderly women with osteoporosis. *Yonsei Med J* 2008; 49(1): 119–128.
10. Ciosek CP, Magnin DR, Harrity TW, et al. Lipophilic 1,1-Bisphosphonates are potent squalene synthase inhibitors and orally active cholesterol lowering agents in vivo. *J Biol Chem* 1993; 268(33): 24832–24837.
11. Frolik CA, Bryant HU, Black EC, et al. Time-dependent changes in biochemical bone markers and serum cholesterol in ovariectomized rats: effects of raloxifene HCl, tamoxifen, estrogen and alendronate. *Bone* 1996; 18: 621–627.
12. Cibickova L, Palicka V, Hyspler R, et al. Alendronate lowers cholesterol biosynthesis in the central nervous system of rats – a preliminary study. *Physiol Res* 2009; 58(3). V tisku.
13. Lutjohann D, Stroick M, Bertsch T, et al. High doses of simvastatin, pravastatin, and cholesterol reduce brain cholesterol synthesis in guinea pigs. *Steroids* 2004; 69: 431–438.
14. Coleman CI, Perkerson KA, Lewis A. Alendronate-induced auditory hallucinations and visual disturbances. *Pharmacotherapy* 2004; 24(6): 799–802.
15. Foley-Nolan D, Daly MJ, Williams D, et al. Pamidronate associated hallucinations. *Ann Rheum Dis* 1992; 51(7): 927–928.

MUDr. Lubica Cibičková

2. interní klinika, oddělení E
Fakultní nemocnice, Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
cibickova@seznam.cz