

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Η δράση των στατινών στη μεταβολική οδό του μεβαλονικού οξέος και νεότερα δεδομένα για την επίδρασή τους σε σημαντικά συστήματα του οργανισμού

Οι στατίνες είναι ευρέως χρησιμοποιούμενα φάρμακα που συμβάλλουν τόσο στην πρωτογενή όσο και στη δευτερογενή πρόληψη του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Η δράση τους επάγεται μέσω της παρεμπόδισης της οδού του μεβαλονικού οξέος. Ωστόσο, πέρα από την αναστολή της σύνθεσης χοληστερόλης, οι στατίνες επηρεάζουν παράπλευρα μονοπάτια της οδού του μεβαλονικού οξέος, οδηγώντας έτσι στις επιπρόσθετες δράσεις της συγκεκριμένης κατηγορίας φαρμάκων. Στόχος της παρούσας ανασκόπησης είναι η περιγραφή των συνεπειών της αναστολής της οδού του μεβαλονικού οξέος από τη χρήση των στατινών, καθώς και η αναφορά νεότερων δεδομένων από την επίδραση των στατινών στα συστήματα του οργανισμού.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι αναστολείς της αναγωγής του 3-υδροξυ-μεθυλ-γλουταρυλ-συνενζύμου Α (HMG-CoA), γνωστότεροι ως στατίνες, είναι ευρέως χρησιμοποιούμενα φάρμακα για την πρωτογενή και τη δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων.¹⁻³ Δεδομένα από την Αμερική για το χρονικό διάστημα 2011-2012 έδειξαν ότι το 83% των ενηλίκων, ηλικίας >40 ετών, που ελάμβαναν υπολιπιδαιμική αγωγή έπαιρναν στατίνη μόνο, το 10% συνδυασμό στατίνης και άλλου φαρμάκου και το 7% μόνο άλλο φάρμακο.⁴ Η ίδια μελέτη έδειξε αύξηση στη χρήση στατινών από 16,3% το χρονικό διάστημα 2003-2004 σε 23,2% κατά το 2011-2012.⁴

Η δράση τους συνίσταται σε αναστολή της ηπατικής σύνθεσης χοληστερόλης. Συγκεκριμένα, παρεμβαίνουν στο δεύτερο στάδιο της μεταβολικής οδού του μεβαλονικού οξέος εμποδίζοντας τη μετατροπή του HMG-CoA σε μεβαλονικό οξύ. Η παρέμβαση αυτή, όμως, επηρεάζει εκτός από τη σύνθεση χοληστερόλης και τη σύνθεση μη στεροειδικών ισοπρενοειδών, όπως το πυροφωσφορικό φαρνεσύλιο (FPP) και το πυροφωσφορικό γερανυλγερανόλιο (GGPP), οδηγώντας σε επί πλέον δράσεις –άλλες ευεργετικές και άλλες δυσμενείς– της συγκεκριμένης κατηγορίας φαρμάκων (εικ. 1).⁵

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2017, 34(2):181-190
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2017, 34(2):181-190

Γ. Μπαζούκης,
Σ. Σαββανής,
Α. Γιαλούρης

Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο
Αθηνών «Η Ελπίς», Αθήνα

The action of statins through
the mevalonate pathway
and its impact on the main
human systems

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

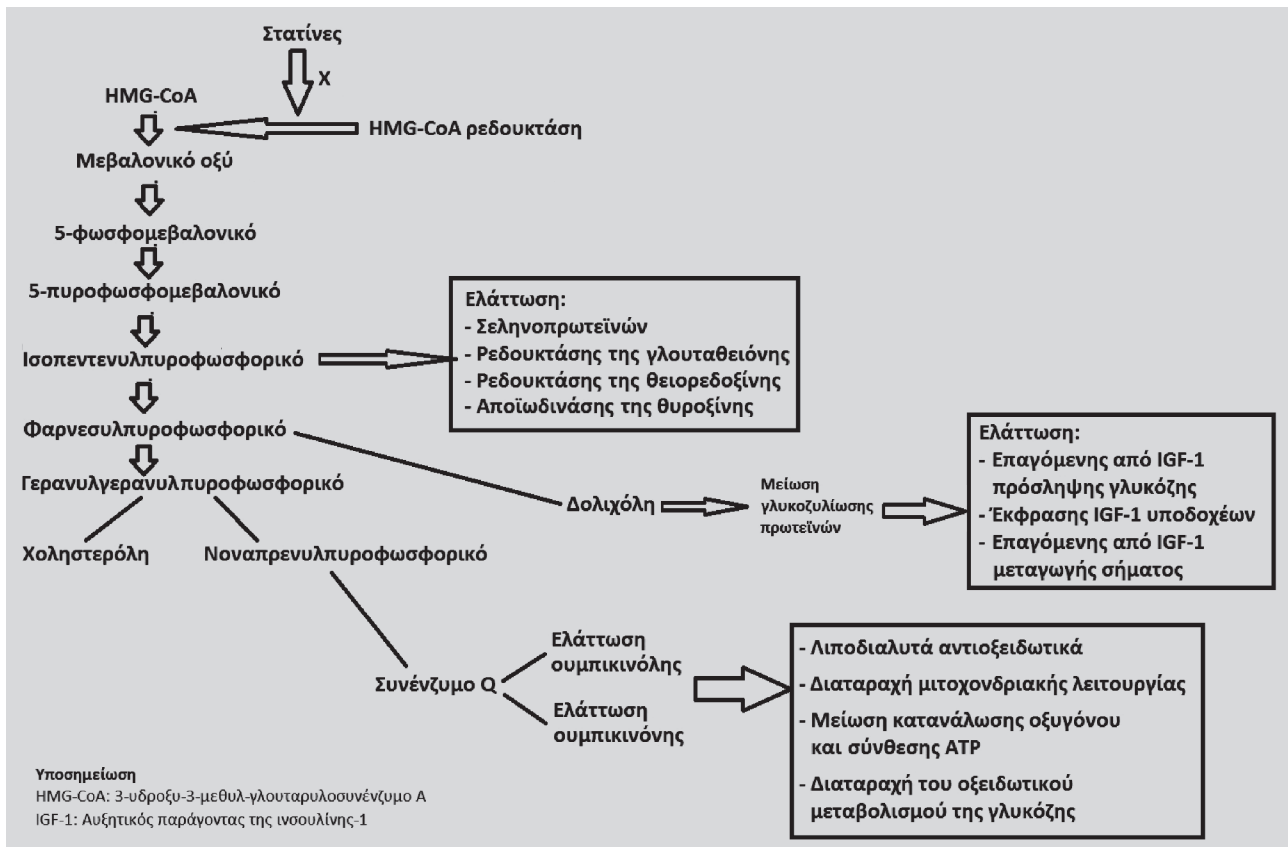
Αναστολείς HMG-CoA
Μονοπάτι μεβαλονικού οξέος
Στατίνες

Υποβλήθηκε 4.6.2016
Εγκρίθηκε 16.6.2016

1.1. Ισοπρενοειδή

Η σύνθεση των ισοπρενοειδών σε όλους τους οργανισμούς επιτελείται αποκλειστικά από τη μεταβολική οδό του μεβαλονικού οξέος, με εξαίρεση τα φυτά και ορισμένα βακτηρίδια.⁶ Τα δύο τελικά προϊόντα της σύνθεσης των ισοπρενοειδών είναι το FPP και το GGPP. Οι ενώσεις αυτές αποτελούν κομβικό σημείο, γιατί εκτός από τη σύνθεση της χοληστερόλης και των άλλων στερολών, έχουν σημαντική θέση για τη βιοσύνθεση της αίμης-Α, της δολιχόλης, της βιταμίνης K2, της ουμπικινόνης και των διτερπενίων.⁶

Μια άλλη δράση των FPP και GGPP είναι η πρενυλίωση των πρωτεϊνών, δηλαδή η μετα-μεταφραστική τροποποίηση που οδηγεί στην προσθήκη υδρόφοβου μορίου σε μια πρωτεΐνη. Το αποτέλεσμα είναι η ενεργοποίησή της αλλά και η διευκόλυνση της εισόδου της στις κυτταρικές μεμβράνες, μέσω αύξησης της υδροφοβικότητάς της.^{5,6} Τα κυριότερα μόρια που επηρεάζονται από την εν λόγω διαδικασία είναι οι μικρές GTPάσες (Ras, Rho, Rac) και οι λαμίνες.^{5,7} Η αποπρενυλίωση των GTPασών ενεργοποιεί μεταβολικές οδούς που οδηγούν, τελικά, στον κυτταρικό θάνατο.^{5,7} Τα ισοπρενοειδή FPP και GGPP θεωρούνται σημαντικοί μεσολαβητές νόσων όπως καρκίνος, νόσος



Εικόνα 1. Η μεταβολική οδός του μεβαλονικού οξέος. Η δράση των στατινών δεν μειώνει μόνο τη σύνθεση της χοληστερόλης αλλά επηρεάζει και άλλα μόρια, οδηγώντας σε επί πλέον ευεργετικές αλλά και ανεπιθύμητες ενέργειες της συγκεκριμένης κατηγορίας φαρμάκων.⁵

Alzheimer, οστεοπόρωση, καρδιαγγειακά, αυτοάνοσα και τροπικά παρασιτικά νοσήματα.⁶

Μια άλλη κατηγορία φαρμάκων που επίσης αναστέλλουν την παραγωγή FFP και GGPP, επιδρώντας στις συνθέσεις του FFP και του GGPP –αλλά μόνο σε ορισμένα κύτταρα– είναι τα διφωσφονικά.⁸

1.2. Συνένζυμο Q

Το συνένζυμο Q10 ή ουμπικινόνη (CoQ10) είναι γνωστό για τη θέση-κλειδί που κατέχει στην παραγωγή ενέργειας στο μιτοχόνδριο ως φορέας ηλεκτρονίων και πρωτονίων.⁹ Επί πλέον, βρίσκεται στο πλάσμα, καθώς και σε άλλες κυτταρικές μεμβράνες και διαθέτει σημαντικές αντιοξειδωτικές ιδιότητες.^{9,10} Πρόσφατη μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών ανέδειξε σημαντική μείωση των επιπέδων CoQ10 στο πλάσμα μετά από θεραπεία με στατίνες.¹¹ Η ανεπάρκεια του CoQ10 έχει συσχετιστεί με διάφορα νοσήματα, όπως εγκεφαλομυοπάθειες, εγκεφαλική αταξία, μυοπάθεια, καρδιακή ανεπάρκεια, νόσο του Parkinson και κακοήγη νεοπλάσματα.^{9,12,13}

Η χορήγηση CoQ10 και των αναλόγων του είναι η μόνη αγωγή που φαίνεται να προσφέρει κάποιο όφελος στην αντιμετώπιση διαταραχών της μιτοχονδριακής αναπνευστικής αλυσίδας.¹⁴ Η ευεργετική δράση των συμπληρωμάτων CoQ10 φαίνεται να σχετίζεται με την ιδιότητα του CoQ10 να ελέγχει την έκφραση των γονιδίων που ρυθμίζουν την κυτταρική σηματοδότηση και τον μεταβολισμό.⁹ Μια πρόσφατη ανασκόπηση έδειξε ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων CoQ10 σε δόσεις των 20–300 mg καθημερινά είχε ευνοϊκή δράση στη μυοπάθεια που οφείλεται σε χρήση στατινών, χωρίς να έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες.¹⁵ Επιπρόσθετα, δεδομένα μιας μετα-ανάλυσης ανέδειξαν την ευνοϊκή δράση των συμπληρωμάτων CoQ10 στην ενδοθηλιακή λειτουργία.¹⁶ Αν και απαιτείται περισσότερη έρευνα, υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν τη χορήγηση συμπληρωμάτων CoQ10 ως επικουρική θεραπεία στην αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας.^{17,18}

1.3. Δολιχόλη

Η φωσφορική δολιχόλη ανακαλύφθηκε το 1960 στο πανεπιστήμιο του Liverpool χωρίς να είναι αρχικά γνωστή

η λειτουργία της.¹⁹ Εκτός από τον ρόλο της δολιχόλης στη μεταφορά του ολιγοσακχαρίτη Ν-ακετυλογλυκοζαμίνη-2-μαννόζη-9-γλυκόζη-3, η δολιχόλη χρησιμοποιείται για τη σύνθεση των ενεργοποιημένων μονοσακχαριτών δολιχόλη-Ρ-μαννόζη και δολιζόλη-Ρ-γλυκόζη, που αποτελούν υποστρώματα για τις γλυκοζυλτρανσφεράσες οι οποίες συμμετέχουν στη Ν-γλυκοζυλίωση, στην Ο- και στη C-μαννοζυλίωση, καθώς και στη βιοσύνθεση της γλυκοζυλφωσφατιδυλινοσιτόλης (GPI).²⁰ Οι μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις που επιτελούνται μέσω της δολιχόλης είναι απαραίτητες για τη μετακίνηση και τη λειτουργία των πρωτεϊνών.⁵

Μια σημαντική συνέπεια της διαταραχής της γλυκοζυλίωσης των πρωτεϊνών είναι η διαταραχή στην εξαρτώμενη από την IGF-1 πρόσληψη γλυκόζης από τον λιπώδη ιστό και στον πολλαπλασιασμό των λιποκυττάρων σε συνδυασμό με τη μειωμένη έκφραση του γλυκοζυλιωμένου υποδοχέα ινσουλίνης και του IGF-1.⁵ Διαταραχές της βιοσύνθεσης της δολιχόλης οδηγούν σε μια πρόσφατα αναγνωρισμένη ομάδα παθήσεων που ονομάζονται συγγενείς διαταραχές της γλυκοζυλίωσης. Δεν είναι μέχρι σήμερα γνωστές κλινικές συνέπειες από μειωμένη παραγωγή δολιχόλης σε άτομα που λαμβάνουν στατίνες.

1.4. Βιταμίνη Κ2

Ο βιολογικός ρόλος της βιταμίνης Κ2, που αποτελεί την ισοπρενυλιωμένη μορφή της Κ1, είναι παρόμοιος με αυτόν της Κ1. Οι στατίνες αναστέλλουν την παραγωγή Κ2 που είναι αναγκαία για την καρβοξυλίωση των εξαρτώμενων από τη βιταμίνη Κ2 Gla-πρωτεϊνών. Σημαντικές Gla πρωτεΐνες αποτελούν οι παράγοντες πήξης ΙΙ, VII, ΙΧ και Χ, η οστεοκαλσίνη (παραγωγή θεμέλιας ουσίας οστών), η Gla- θεμέλια πρωτεΐνη που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ασβεστοποίηση των αγγείων και η ειδική για την αναστολή της ανάπτυξης πρωτεΐνη 6, η οποία προάγει την κυτταρική διαφοροποίηση, την επιβίωση και τη μετανάστευση.^{21,22}

1.5. Σεληνοπρωτεΐνες

Για τη σύνθεση σεληνοκυστεΐνης απαιτείται η παρουσία του πυροφωσφορικού ισοπεντενυλίου, που αποτελεί προϊόν της μεταβολικής οδού του μεβαλονικού οξέος. Η σεληνοκυστεΐνη είναι απαραίτητη για τη σύνθεση των σεληνοπρωτεϊνών, όπως υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, αναγωγάση της θειορεδοξίνης και αποϊωδινάση της θυροξίνης.⁵ Η μειωμένη σύνθεση σεληνοπρωτεϊνών λόγω λήψης στατινών μπορεί να συμβάλλει στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως μυοπάθεια και διαταραχές στη θυροειδική λειτουργία.

2. ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ ΣΤΑ ΚΥΡΙΟΤΕΡΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ

2.1. Σκελετικοί μύες και οστά

Η μυοπάθεια είναι μια από τις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της χρήσης στατινών και έχει μεγάλο εύρος κλινικών εκδηλώσεων από απλό μυϊκό άλγος έως τη δυνητικά θανατηφόρα ραβδομυόλυση.²³⁻²⁵ Μια μετα-ανάλυση ανέδειξε στατιστικά σημαντική αύξηση της συχνότητας εμφάνισης μυοσίτιδας με λήψη στατινών σε σύγκριση με την ομάδα placebo (OR [odds ratio, σχετικός λόγος]: 2,56, 95% CI [confidence interval, διάστημα εμπιστοσύνης]: 1,12-5,85).²⁶ Έχουν ενοχοποιηθεί μηχανισμοί όπως μεμβρανόλυση εξ αιτίας μείωσης των επιπέδων χοληστερόλης, δολιχόλης και πρενυλιωμένων πρωτεϊνών, μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και παραγωγή ελευθέρων ριζών λόγω μείωσης του CoQ10, ενεργοποίηση μηχανισμών απόπτωσης ιδίως εξ αιτίας αύξησης των ενδοκυττάρων επιπέδων ασβεστίου, καθώς και απενεργοποίηση των μικρών GTPασών.^{23,25} Επιπρόσθετα, στη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και συγκεκριμένα στη διαταραχή της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων συμβάλλει και η μείωση της παραγωγής αίμης-Α, που επίσης αναστέλλεται από τη δράση των στατινών.²⁶

Η αναστολή της μεταβολικής οδού του μεβαλονικού οξέος από τις στατίνες οδηγεί σε αναστολή της διαφοροποίησης των οστεοκλαστών και απόπτωσή τους, ενώ, αντίθετα, ενισχύει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών, ασκώντας συνολικά αναβολική δράση στο οστό.²⁷

2.2. Νευρικό σύστημα

Ο εγκέφαλος και οι μύες είναι τα όργανα που κλασικά επηρεάζονται στα μιτοχονδριακά σύνδρομα από ανεπάρκεια του CoQ10. Εκτός από την ευεργετική δράση των στατινών στην πρόληψη ισχαιμικών αγγειακών συμβαμάτων και πιθανόν νευροεγκεφυλιστικών νοσημάτων και εγκεφαλικών όγκων, η δράση τους έχει συσχετιστεί και με ανεπιθύμητες ενέργειες από το κεντρικό και το περιφερικό νευρικό σύστημα.²⁸ Τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές έχουν δείξει σημαντική επιβάρυνση της γνωσιακής λειτουργίας σε ασθενείς που λάμβαναν στατίνη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (placebo).²⁶ Η δυσμενής επίδραση των στατινών στη γνωσιακή λειτουργία εμφανίζεται ιδίως σε ηλικιωμένα άτομα. Ωστόσο, η έναρξη, η συνέχιση ή η διακοπή των στατινών στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών ενέχει κλινικά και ηθικά διλήμματα.²⁹ Εν τούτοις, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση τυχαίοποιημένων κλινικών δοκιμών δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση των στατινών στη γνωσιακή λειτουργία.³⁰

Η εμφάνιση σοβαρής ευερεθιστότητας ή και επιθετικότητας έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν στατίνες.^{31,32} Μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή ανέδειξε μείωση της επιθετικότητας στους άνδρες και αύξηση της επιθετικότητας στις γυναίκες που λάμβαναν αγωγή με στατίνες.³³

Τα χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης έχουν συσχετιστεί με διαταραχές του συναισθήματος, όπως σοβαρή κατάθλιψη και αυτοκτονική συμπεριφορά.^{31,34-36} Πιθανοί μηχανισμοί είναι η μείωση στα επίπεδα σεροτονίνης και η μεταβολή του λόγου των ω3/ω6 λιπαρών οξέων.²⁶ Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε αυξημένη επίπτωση κατάθλιψης σε ασθενείς που υπέστησαν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και λάμβαναν στατίνες σε σχέση με εκείνους που δεν λάμβαναν.³⁷

Όσον αφορά στην επίδραση των στατινών στον ύπνο, τόσο κλινικές δοκιμές όσο και αναφορές περιστατικών έχουν αναδείξει σημαντική μείωση στην ποιότητα του ύπνου, καθώς και εμφάνιση άλλων διαταραχών του ύπνου, όπως εφιάλτες σε ασθενείς που λάμβαναν στατίνες και ιδίως σιμβαστατίνη.^{26,38}

Για την επίδραση των στατινών στο περιφερικό νευρικό σύστημα, μελέτες έχουν δείξει πιθανή συσχέτιση μεταξύ της χρήσης στατινών και της εμφάνισης περιφερικής νευροπάθειας.^{26,39} Πιθανοί μηχανισμοί που έχουν ενοχοποιηθεί είναι η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και η υπολιποπρωτεϊναιμία.²⁶

Τέλος, σε εξέλιξη βρίσκεται κλινική δοκιμή που μελετά την πιθανή ευεργετική επίδραση της σιμβαστατίνης στην πρόληψη και στη θεραπεία του παραληρήματος (delirium) σε σοβαρά πάσχοντες ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, γεγονός το οποίο θα ενισχύσει τη θεωρία περί συμβολής της φλεγμονής στην εμφάνιση του delirium.⁴⁰

Η σημαντική θέση των στατινών στην πρωτογενή και στη δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων έχει τεκμηριωθεί με τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Ωστόσο, μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή έδειξε ότι η χρήση υψηλής δόσης στατίνης σε ασθενείς με ιστορικό παροδικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (προσαρμοσμένος λόγος κινδύνου [hazard ratio, HR]: 1,66, 95% CI: 1,08–2,55).²⁶ Ένας ενδεχόμενος μηχανισμός είναι οι πιθανές αντιθρομβωτικές και αντιαιμοπεταλιακές ιδιότητες των στατινών.⁴¹ Κάποιοι συγγραφείς, πάντως, πιστεύουν ότι η ευεργετική δράση των στατινών στη μείωση της επανεμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, καθώς και άλλων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, υπερτερεί του κινδύνου εμφάνισης αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου.⁴²

2.3. Καρδιαγγειακό σύστημα

Κλινικές μελέτες έχουν αποτύχει να επιβεβαιώσουν τον οριστικό ρόλο των στατινών στην καρδιακή ανεπάρκεια.⁴³ Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι η χρήση στατινών σχετίζεται με τη μείωση της θνητότητας κατά 40% σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.⁴⁴ Ωστόσο, η χρήση στατινών έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας, πνευμονικού οιδήματος, ραβδομυόλυσης του καρδιακού μυός, καθώς και με επηρεασμό της διαστολικής καρδιακής λειτουργίας που αναστρέφεται μερικώς με τη χορήγηση συμπληρώματος CoQ10.²⁶

Τα δεδομένα σχετικά με την επίδραση των στατινών στις καρδιακές αρρυθμίες είναι αντικρουόμενα. Έχει αναφερθεί αυξημένη συχνότητα κολπικής μαρμαρυγής, βραδυκαρδίας και κολλοκοιλιακού αποκλεισμού με τη χρήση στατινών. Πιθανοί μηχανισμοί είναι η γαλακτική οξέωση, η υπερκαλιαιμία, η διαταραχή στη διεγερσιμότητα των ιστών, ιδίως λόγω μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας²⁶ ή η μείωση της μεταφοράς λιποδιαλυτών αντιοξειδωτικών εξ αιτίας μείωσης των επιπέδων χοληστερόλης.²⁶ Από την άλλη πλευρά, αρκετές μελέτες έχουν δείξει προστατευτική δράση των στατινών στην εμφάνιση αρρυθμιών, που οφείλεται όχι μόνο στις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές τους, την επίδραση στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, αλλά και σε τροποποίηση του μυοκαρδιακού δυναμικού ενέργειας μέσω δράσης στους διαύλους Kv1.5 και Kv4.3, καθώς και στη γονιδιακή έκφραση της κοννεξίνης 43.⁴³ Πρόσφατα δεδομένα από μετα-ανάλυσεις δείχνουν τον προστατευτικό ρόλο των στατινών έναντι της κολπικής μαρμαρυγής.^{45,46} Επιπρόσθετα, έχει δειχθεί ότι η προεγχειρητική χορήγηση στατινών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις οδηγεί σε καλύτερες μετεγχειρητικές εκβάσεις, περιλαμβανομένης και της εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής, που πιθανόν είναι αποτέλεσμα φλεγμονωδών διεργασιών.⁴⁷

2.4. Αναπνευστικό σύστημα

Η χρήση των στατινών έχει ευεργετικό αλλά και επιβαρυντικό ρόλο στο αναπνευστικό σύστημα. Η χρήση τους έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση δύσπνοιας, αναπνευστικής ανεπάρκειας, χυλοθώρακα, δερματομυοσίτιδας με συμμετοχή του πνεύμονα και πνευμονική ίνωση, ηωσινοφιλικής πνευμονίας, διάμεσης πνευμονικής νόσου, πνευμονικής ίνωσης, πλευριτικής συλλογής, βήχα και πνευμονίτιδας εξ υπερευαισθησίας.²⁶ Από την άλλη πλευρά, η ευεργετική δράση των στατινών στο αναπνευστικό σύστημα οφείλεται κυρίως στις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες των στατινών λόγω της συμβολής της φλεγμονής στην παθογένεια νοσημάτων

του αναπνευστικού, όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και το άσθμα.⁴⁸ Συγκεκριμένα, έχει αναφερθεί μείωση στις εξάρσεις της ΧΑΠ με τη χρήση των στατινών, ιδίως σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο.⁴⁹ Επίσης, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι η χρήση στατινών ενδεχομένως μειώνει τη θνητότητα σε ασθενείς με ΧΑΠ.⁵⁰ Το ιστορικό συστηματικής χρήσης των στατινών έχει συσχετιστεί με καλύτερες εκβάσεις σε ασθενείς που νοσηλεύονται με πνευμονία.⁵¹ Όσον αφορά στο άσθμα, μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση των στατινών μπορεί να μειώσει τις επισκέψεις στο τμήμα επειγόντων περιστατικών λόγω κρίσεων άσθματος και την ανάγκη της από του στόματος χρήσης κορτικοστεροειδών.^{52,53} Σε μια άλλη μελέτη που περιελάμβανε κατά μέσον όρο παχύσαρκους ασθενείς με σοβαρό άσθμα βρέθηκε ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν στατίνες σε συνδυασμό με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή/ β_2 διεγέρτες μακράς δράσης πέτυχαν καλύτερο έλεγχο του άσθματος σε σχέση με τους μη χρήστες στατινών.⁵⁴ Ευεργετική φαίνεται να είναι η δράση των στατινών και σε περιπτώσεις πνευμονικής ίνωσης.⁵⁵⁻⁵⁷ Αν και έχει αναφερθεί πιθανή ευνοϊκή δράση των στατινών στη θεραπεία του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (acute respiratory distress syndrome, ARDS), πρόσφατη πολυκεντρική κλινική δοκιμή έδειξε ότι η σιμβαστατίνη δεν οδήγησε σε βελτιωμένες κλινικές εκβάσεις σε ασθενείς με ARDS.⁵⁸

2.5. Νεφρική λειτουργία

Η νεφρική λειτουργία μπορεί να επηρεαστεί εμμέσως σε περιπτώσεις εμφάνισης ραδιομύλωσης ως συνέπεια της χρήσης στατινών σε συνδυασμό ή όχι με άλλα φάρμακα, οδηγώντας ακόμη και στην εμφάνιση θανατηφόρας οξείας νεφρικής ανεπάρκειας.⁵⁹⁻⁶⁶ Σχετικά με την επίδραση στη νεφρική λειτουργία, έχει αναφερθεί μείωση της πρωτεϊνουρίας με τη χρήση στατινών σε κάποιες ομάδες ασθενών και αύξησή της σε άλλες ομάδες.²⁶ Δεδομένα από μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξαν ότι οι στατίνες ελαττώνουν τον ρυθμό μείωσης του δείκτη σπειραματικής διήθησης (glomerular filtration rate, GFR) και επιβραδύνουν την εξέλιξη της πρωτεϊνουρίας.⁶⁷ Τέλος, σε μια πρόσφατη ανασκόπηση αναδείχθηκε ότι η χρήση των στατινών σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια έχει σημαντική θέση στην πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και της θνησιμότητας.⁶⁸

2.6. Ηπατική λειτουργία

Η χρήση στατινών φαίνεται ότι σχετίζεται με χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής βλάβης του ήπατος και, επίσης, ο περιοδικός έλεγχος τρανσαμινασών δεν αποδείχθηκε να προλαμβάνει ή να ανιχνεύει τη σοβαρή βλάβη του ήπατος

από τη χρήση στατινών.⁶⁹ Ωστόσο, αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης τυχαιοποιημένων δοκιμών έδειξε μεγαλύτερη αύξηση στα επίπεδα των τρανσαμινασών με αυξημένες δόσεις στατίνης.²⁶ Σε μια πρόσφατη μελέτη κοόρτης καταδείχθηκε η πιθανή ευεργετική δράση των στατινών ως προς την ανάπτυξη κίρρωσης του ήπατος σε ασθενείς με ηπατίτιδα C.⁷⁰ Τέλος, ευεργετική δράση των στατινών έχει βρεθεί και για τη χολολιθίαση, τη μη αλκοολική νόσο του ήπατος, τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, καθώς και για τη μείωση του ιικού αναδιπλασιασμού στις περιπτώσεις της ηπατίτιδας Β και C.⁷¹

2.7. Γαστρεντερικό σύστημα

Η χρήση των στατινών έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό σύστημα όπως ελκώδη κολίτιδα, εντεροπάθεια με απώλεια λευκώματος, παγκρεατίτιδα και γαστρικά έλκη.²⁶ Όσον αφορά στην παγκρεατίτιδα, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε μείωση στην εμφάνιση παγκρεατίτιδας σε ασθενείς που λαμβάνουν στατίνες.⁷² Αν και υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν αύξηση του κινδύνου γαστρεντερικής αιμορραγίας με τη χρήση των στατινών, μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη κοόρτης δεν ανέδειξε ούτε προστατευτική ούτε και επιβαρυντική επίδραση των στατινών.⁷³ Όσον αφορά στα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου έχει βρεθεί πιθανός ευεργετικός ρόλος των στατινών και, συγκεκριμένα, μείωση της ανάγκης χρήσης στεροειδών, ύφεση της φλεγμονώδους αντίδρασης και μείωση της πιθανότητας εξέλιξης σε κακοήθεια.⁷⁴

2.8. Καρκίνος

Τα δεδομένα για τον ρόλο των στατινών στην εμφάνιση καρκίνου είναι αντικρουόμενα. Μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή σε ηλικιωμένους (>70 ετών) έδειξε αύξηση της επίπτωσης του καρκίνου σε ασθενείς που έλαβαν στατίνη σε σύγκριση με placebo (HR: 1,25, 95% CI: 1,04-1,51, $p=0,02$).²⁶ Ωστόσο, μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι η χρήση των στατινών δεν σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου.⁷⁴ Από την άλλη πλευρά, πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν τις πιθανές αντικαρκινικές ιδιότητες των στατινών μέσω της αναστολής της οδού του μεβαλονικού οξέος, χωρίς όμως ο ακριβής μηχανισμός να είναι γνωστός.⁴⁸ Για παράδειγμα, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η χρήση των στατινών ενδεχομένως σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο παγκρεατικού καρκίνου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2,⁷⁵ με ελαττωμένο κίνδυνο αδενοκαρκινώματος του οισοφάγου σε ασθενείς με οισοφάγο Barrett,⁷⁶ με μειωμένη επίπτωση γαστρικού καρκίνου,⁷⁷ καθώς και με βελτιωμένη επιβίωση από μη επιδερμοειδή καρκίνο του ενδομητρίου.⁷⁸

Δεδομένα από πρόσφατες μετα-αναλύσεις έδειξαν ότι η χρήση των στατινών σχετίζεται με μείωση της θνητότητας από οποιαδήποτε αιτία σε ασθενείς με καρκίνο (HR: 0,82, 95% CI: 0,76–0,89), ιδίως με καρκίνο προστάτη (HR: 0,66, 95% CI: 0,52–0,83),⁷⁹ καθώς και της ολικής θνητότητας σε ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου.⁸⁰ Κλινικά και προκλινικά δεδομένα υποστηρίζουν τη χρήση των στατινών ως επικουρική θεραπεία σε αιματολογικές κακοήθειες, αν και απαιτούνται κλινικές δοκιμές για την επιβεβαίωση της.⁸¹ Επιπρόσθετα, έχει φανεί ότι η χρήση στατινών ενδεχομένως έχει προστατευτικό ρόλο ως προς την εμφάνιση ηπατοκυτταρικού καρκινώματος,⁸² καθώς και καρκίνου του πνεύμονα σε γυναίκες.⁸³ Τέλος, όσον αφορά στον καρκίνο του θυρεοειδούς, η χρήση στατινών φαίνεται ότι μπορεί να αυξάνει τον κίνδυνο σε γυναίκες, αλλά όχι σε άνδρες.⁸⁴

2.9. Διαταραχή ανοχής γλυκόζης – σακχαρώδης διαβήτης

Τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές (PROVE-IT-TIMI και JUPITER) και πρόσφατες μετα-αναλύσεις ανέδειξαν τη δυσμενή επίδραση των στατινών στον μεταβολισμό γλυκόζης και την αυξημένη συχνότητα νεοδιαγνωσθέντος σακχαρώδους διαβήτη.^{26,85} Μεταξύ των πιθανών μηχανισμών που συμβάλλουν στη διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης είναι η αντίσταση των μυών στην ινσουλίνη, η μειωμένη έκφραση των υποδοχέων GLUT-4 στα λιποκύτταρα, η καταστολή της εξαρτώμενης από τη γλυκόζη αύξησης των ενδοκυττάρων επιπέδων ασβεστίου, ο επηρεασμός της έκκρισης ινσουλίνης από τα παγκρεατικά κύτταρα, η μείωση των επιπέδων CoQ10, FFP, GGPP, δολιχόλης, καθώς και των μικρών GTPασών.^{86,87} Λόγω αυτών των δεδομένων έχει προταθεί σε ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη να δίνεται βαρύτητα στην αλλαγή του τρόπου ζωής παρά στη χορήγηση στατινών.⁸⁸

2.10. Αιμοποιητικό σύστημα

Η χρήση των στατινών έχει ενοχοποιηθεί για σημαντικές ανεπιθύμητες δράσεις από το αιμοποιητικό σύστημα, όπως αιμολυτική και μη αναιμία, θρομβοπενία και μυελοτοξικότητα.²⁶ Ένα περιστατικό θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας μετά από έναρξη αγωγής με σιμβαστατίνη έχει επίσης

αναφερθεί.⁸⁹ Τέλος, έχει δειχθεί ότι οι στατίνες διαθέτουν αντιθρομβωτικές και αντιαιμοπεταλιακές ιδιότητες μέσω δράσης σε ενδοκυττάρια μόρια μεταγωγής σήματος.^{41,90–93}

2.11. Σεξουαλική λειτουργία

Υπάρχουν αντιφατικά δεδομένα ως προς τη δράση των στατινών στη σεξουαλική λειτουργία. Περιπτώσεις σεξουαλικής δυσλειτουργίας μετά από χρήση στατινών έχουν αναφερθεί και έχουν αποδοθεί κυρίως στη διαταραχή σύνθεσης τεστοστερόνης λόγω μείωσης των επιπέδων χοληστερόλης, που είναι το πρόδρομο μόριο για τη σύνθεση των στεροειδών ορμονών.⁹⁴ Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί είναι η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και το οξειδωτικό stress, καθώς και η άμεση βλαπτική επίδραση των στατινών στους όρχεις, αφού μια μελέτη σε σκύλους έδειξε χαμηλά όρια ασφάλειας των στατινών στον ορχικό ιστό.²⁶ Επί πλέον, έχει αναφερθεί ότι η χρήση ατορβαστατίνης επηρεάζει αρνητικά τις παραμέτρους του σπέρματος και τη σύσταση του σπερματικού υγρού.⁹⁵ Αντίθετα, έχει αναφερθεί βελτίωση της λειτουργίας εκσπερμάτισης με τη χρήση στατινών και μεγαλύτερη ευεργετική δράση της σιλδεναφίλης, αν συνδυάζεται με λήψη στατινών.^{26,94} Πρόσφατες αναδρομικές μελέτες κοόρτης, πάντως, δεν ανέδειξαν αύξηση της συχνότητας γοναδικής ή σεξουαλικής δυσλειτουργίας τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες με τη χρήση στατινών.^{94,96}

3. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η χρήση των στατινών, που έχει αυξηθεί τα τελευταία έτη, έχει συμβάλει τόσο στην πρωτογενή όσο και στη δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Ωστόσο, η δράση τους δεν στηρίζεται μονομερώς στη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών. Η παρέμβασή τους στη μεταβολική οδό του μεβαλονικού οξέος επηρεάζει τη σύνθεση μορίων που έχουν ποικίλες δράσεις σε διάφορα συστήματα του οργανισμού, οδηγώντας τόσο σε πρόσθετα ευεργετικά αποτελέσματα όσο και σε ανεπιθύμητες ενέργειες. Η συνέχιση της βασικής έρευνας αλλά και η εκπόνηση μεγαλύτερων κλινικών δοκιμών θα συμβάλλουν στην εξακρίβωση της συνολικής επίδρασης των στατινών στα συστήματα του οργανισμού.

ABSTRACT

The action of statins through the mevalonate pathway and its impact on the main human systems

G. BAZOUKIS, S. SAVVANIS, A. YALOURIS

*Department of Internal Medicine, "Elpis" General Hospital of Athens, Athens, Greece**Archives of Hellenic Medicine 2017, 34(2):181–190*

Since their introduction, statins have played a crucial role in the primary and secondary prevention of cardiovascular death. Statins act by blocking the mevalonate pathway, contributing to reduction in cholesterol synthesis. Statins block a number of different branches of the mevalonate pathway leading to the various actions of these drugs, but also to their adverse effects. This is a review of the consequences of mevalonate pathway blocking, with current data on the impact of statins in the various systems of the human body.

Key words: HMG CoA reductase inhibitors, Mevalonate pathway, Statins

Βιβλιογραφία

- TENG M, LIN L, ZHAO YJ, KHOO AL, DAVIS BR, YONG QW ET AL. Statins for primary prevention of cardiovascular disease in elderly patients: Systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging* 2015, 32:649–661
- REINER Ž. Statins in the primary prevention of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2013, 10:453–464
- MEGA JL, STITZEL NO, SMITH JG, CHASMAN DI, CAULFIELD MJ, DEVLIN JJ ET AL. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: An analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet* 2015, 385:2264–2271
- GU Q, PAULOSE-RAM R, BURT VL, KIT BK. Prescription cholesterol-lowering medication use in adults aged 40 and over: United States, 2003–2012. *NCHS Data Brief* 2014, 177:1–8
- MAJI D, SHAIKH S, SOLANKI D, GAURAV K. Safety of statins. *Indian J Endocrinol Metab* 2013, 17:636–646
- NÜRENBERG G, VOLMER DA. The analytical determination of isoprenoid intermediates from the mevalonate pathway. *Anal Bioanal Chem* 2012, 402:671–685
- HENNEMAN L, VAN CRUCHTEN AG, KULIK W, WATERHAM HR. Inhibition of the isoprenoid biosynthesis pathway; detection of intermediates by UPLC-MS/MS. *Biochim Biophys Acta* 2011, 1811:227–233
- HOSFIELD DJ, ZHANG Y, DOUGAN DR, BROUN A, TARI LW, SWANSON RV ET AL. Structural basis for bisphosphonate-mediated inhibition of isoprenoid biosynthesis. *J Biol Chem* 2004, 279:8526–8529
- GARRIDO-MARAVÉ J, CORDERO MD, OROPESA-AVILA M, VEGA AF, DE LA MATA M, PAVON AD ET AL. Clinical applications of coenzyme Q10. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2014, 19:619–633
- LITTARRU GP, TIANO L. Clinical aspects of coenzyme Q10: An update. *Nutrition* 2010, 26:250–254
- BANACH M, SERBAN C, URSONIU S, RYSZ J, MUNTNER P, TOTHP ET AL. Statin therapy and plasma coenzyme Q10 concentrations – A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials. *Pharmacol Res* 2015, 99:329–336
- QUINZII CM, EMMANUELE V, HIRANO M. Clinical presentations of coenzyme q10 deficiency syndrome. *Mol Syndromol* 2014, 5:141–146
- QUINZII CM, HIRANO M. Coenzyme Q and mitochondrial disease. *Dev Disabil Res Rev* 2010, 16:183–188
- HARGREAVES IP. Coenzyme Q10 as a therapy for mitochondrial disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2014, 49:105–111
- LITTLEFIELD N, BECKSTRAND RL, LUTHY KE. Statins' effect on plasma levels of coenzyme Q10 and improvement in myopathy with supplementation. *J Am Assoc Nurse Pract* 2014, 26:85–90
- GAO L, MAO Q, CAO J, WANG Y, ZHOU X, FAN L. Effects of coenzyme Q10 on vascular endothelial function in humans: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2012, 221:311–316
- SINGH U, DEVARAJ S, JIALALI I. Coenzyme Q10 supplementation and heart failure. *Nutr Rev* 2007, 65:286–293
- MORTENSEN SA. Overview on coenzyme Q10 as adjunctive therapy in chronic heart failure. Rationale, design and endpoints of "Q-symbio" – A multinational trial. *Biofactors* 2003, 18:79–89
- CHOJNACKI T, DALLNER G. The biological role of dolichol. *Biochem J* 1988, 251:1–9
- WELTI M. Regulation of dolichol-linked glycosylation. *Glycoconj J* 2013, 30:51–56
- OKUYAMA H, LANGSJOEN PH, HAMAZAKI T, OGUSHI Y, HAMA R, KOBAYASHI T ET AL. Statins stimulate atherosclerosis and heart failure: Pharmacological mechanisms. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015, 8:189–199
- EL ASMAR MS, NAOUM JJ, ARBID EJ. Vitamin K dependent proteins and the role of vitamin K2 in the modulation of vascular calcification: A review. *Oman Med J* 2014, 29:172–177
- APOSTOLOPOULOU M, CORSINI A, RODEN M. The role of mitochondria in statin-induced myopathy. *Eur J Clin Invest* 2015, 45:745–754
- MAGNI P, MACCHI C, MORLOTTI B, SIRTORI CR, RUSCICA M. Risk identification and possible countermeasures for muscle adverse effects during statin therapy. *Eur J Intern Med* 2015, 26:82–88
- SAKAMOTO K, KIMURA J. Mechanism of statin-induced rhabdomyolysis. *J Pharmacol Sci* 2013, 123:289–294

26. GOLOMB BA, EVANS MA. Statin adverse effects: A review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008, 8:373–418
27. MO H, YEGANEHJOO H, SHAH A, MO WK, SOELAIMAN IN, SHEN CL. Mevalonate-suppressive dietary isoprenoids for bone health. *J Nutr Biochem* 2012, 23:1543–1551
28. LEI Q, PENG WN, YOU H, HU ZP, LU W. Statins in nervous system-associated diseases: Angels or devils? *Pharmazie* 2014, 69:448–454
29. GNJIDIC D, NAGANATHAN V, FREEDMAN SB, BEER CE, McLACHLAN AJ, FIGTREE GA ET AL. Statin therapy and cognition in older people: What is the evidence? *Curr Clin Pharmacol* 2015, 10:185–193
30. OTT BR, DAIELLO LA, DAHABREH IJ, SPRINGATE BA, BIXBY K, MURALI M ET AL. Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med* 2015, 30:348–358
31. YOU H, LU W, ZHAO S, HU Z, ZHANG J. The relationship between statins and depression: A review of the literature. *Expert Opin Pharmacother* 2013, 14:1467–1476
32. GOLOMB BA, KANE T, DIMSDALE JE. Severe irritability associated with statin cholesterol-lowering drugs. *QJM* 2004, 97:229–235
33. GOLOMB BA, DIMSDALE JE, KOSLIK HJ, EVANS MA, LU X, ROSSI S ET AL. Statin effects on aggression: Results from the UCSD Statin study, a randomized control trial. *PLoS One* 2015, 10:e0124451
34. VILIBIĆ M, JUKIĆ V, PANDŽIĆ-SAKOMAN M, BILIĆ P, MILOŠEVIĆ M. Association between total serum cholesterol and depression, aggression, and suicidal ideations in war veterans with post-traumatic stress disorder: A cross-sectional study. *Croat Med J* 2014, 55:520–529
35. AINIYET B, RYBAKOWSKI JK. Suicidal behaviour and lipid levels in unipolar and bipolar depression. *Acta Neuropsychiatr* 2014, 26:315–320
36. PARK YM, LEE BH, LEE SH. The association between serum lipid levels, suicide ideation, and central serotonergic activity in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2014, 159:62–65
37. KANG JH, KAO LT, LIN HC, TSAI MC, CHUNG SD. Statin use increases the risk of depressive disorder in stroke patients: A population-based study. *J Neurol Sci* 2015, 348:89–93
38. TAKADA M, FUJIMOTO M, YAMAZAKI K, TAKAMOTO M, HOSOMI K. Association of statin use with sleep disturbances: Data mining of a spontaneous reporting database and a prescription database. *Drug Saf* 2014, 37:421–431
39. TIERNEY EF, THURMAN DJ, BECKLES GL, CADWELL BL. Association of statin use with peripheral neuropathy in the US population 40 years of age or older. *J Diabetes* 2013, 5:207–215
40. CASARIN A, McAULEY DF, ALCETM, ZHAO X, ELY EW, JACKSON JC ET AL. Evaluating early administration of the hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor simvastatin in the prevention and treatment of delirium in critically ill ventilated patients (MoDUS trial): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015, 16:218
41. UNDA S, BRUMMEL-ZIEDINS KE, MANN KG. Anticoagulant effects of statins and their clinical implications. *Thromb Haemost* 2014, 111:392–400
42. ATHYROS VG, TZIOMALOS K, KARAGIANNIS A, WIERZBICKI AS, MIKHAILIDIS DP. Aggressive statin treatment, very low serum cholesterol levels and haemorrhagic stroke: Is there an association? *Curr Opin Cardiol* 2010, 25:406–410
43. TOUSOULIS D, OIKONOMOU E, SIASOS G, STEFANADIS C. Statins in heart failure – With preserved and reduced ejection fraction. An update. *Pharmacol Ther* 2014, 141:79–91
44. LIU G, ZHENG XX, XU YL, RU J, HUI RT, HUANG XH. Meta-analysis of the effect of statins on mortality in patients with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 2014, 113:1198–1204
45. YANG Q, QI X, LI Y. The preventive effect of atorvastatin on atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2014, 14:99
46. FAUCHIER L, CLEMENTY N, BABUTY D. Statin therapy and atrial fibrillation: Systematic review and updated meta-analysis of published randomized controlled trials. *Curr Opin Cardiol* 2013, 28:7–18
47. KUHN EW, LIAKOPOULOS OJ, STANGE S, DEPPE AC, SLOTTOSCH I, CHOI YH ET AL. Preoperative statin therapy in cardiac surgery: A meta-analysis of 90,000 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014, 45:17–26
48. YEGANEH B, WIECHEC E, ANDE SR, SHARMA P, MOGHADAM AR, POST M ET AL. Targeting the mevalonate cascade as a new therapeutic approach in heart disease, cancer and pulmonary disease. *Pharmacol Ther* 2014, 143:87–110
49. INGEBRIGTSEN TS, MAROTT JL, NORDESTGAARD BG, LANGE P, HAL-LAS J, VESTBO J. Statin use and exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2015, 70:33–40
50. HORITA N, MIYAZAWA N, KOJIMA R, INOUE M, ISHIGATSUBO Y, UEDA A ET AL. Statins reduce all-cause mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Respir Res* 2014, 15:80
51. CHUNG SD, TSAI MC, LIN HC, KANG JH. Statin use and clinical outcomes among pneumonia patients. *Clin Microbiol Infect* 2014, 20:879–885
52. TSE SM, LI L, BUTLER MG, FUNG V, KHARBANDA EO, LARKIN EK ET AL. Statin exposure is associated with decreased asthma-related emergency department visits and oral corticosteroid use. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 188:1076–1082
53. TSE SM, CHARLAND SL, STANEK E, HERRERA V, GOLDFARB S, LITON-JUA AA ET AL. Statin use in asthmatics on inhaled corticosteroids is associated with decreased risk of emergency department visits. *Curr Med Res Opin* 2014, 30:685–693
54. ZEKI AA, OLDDHAM J, WILSON M, FORTENKO O, GOYAL V, LAST M ET AL. Statin use and asthma control in patients with severe asthma. *BMJ Open* 2013, 3:pii: e003314
55. MALEKINEJAD H, MEHRABI M, KHORAMJOUY M, REZAEI-GOLMISHEH A. Antifibrotic effect of atorvastatin on paraquat-induced pulmonary fibrosis: Role of PPARY receptors. *Eur J Pharmacol* 2013, 720:294–302
56. OKA H, ISHII H, IWATA A, KUSHIMA H, TOBA S, HASHINAGA K ET AL. Inhibitory effects of pitavastatin on fibrogenic mediator production by human lung fibroblasts. *Life Sci* 2013, 93:968–974
57. SCHROLL S, LANGETJ, ARZT M, SEBAH D, NOWROTEK A, LEHMANN H ET AL. Effects of simvastatin on pulmonary fibrosis, pulmo-

- nary hypertension and exercise capacity in bleomycin-treated rats. *Acta Physiol (Oxf)* 2013, 208:191–201
58. McAULEY DF, LAFFEY JG, O'KANE CM, PERKINS GD, MULLAN B, TRINDERTJ ET AL. Simvastatin in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2014, 371:1695–1703
 59. MARTÍNEZ-LÓPEZ D, ENRÍQUEZ R, SIRVENT AE, REDONDO-PACHÓN MD, MILLÁN I, AMORÓS F. Rhabdomyolysis and acute renal failure following hard physical activity in a patient treated with rosuvastatin. *Nefrología* 2012, 32:127–128
 60. KAR S, CHOCKALINGAM A. Statin-associated rhabdomyolysis with acute renal failure complicated by intradialytic NSTEMI: A review of lipid management considerations. *Am J Ther* 2013, 20:57–60
 61. TECKCHANDANI S, ROBERTSON S, ALMOND A, DONALDSON K, ISLES C. Rhabdomyolysis following co-prescription of fusidic acid and atorvastatin. *J R Coll Physicians Edinb* 2010, 40:33–36
 62. SCARFIA RV, CLEMENTI A, GRANATA A. Rhabdomyolysis and acute kidney injury secondary to interaction between simvastatin and cyclosporine. *Ren Fail* 2013, 35:1056–1057
 63. SHAH SV, REDDY K. Rhabdomyolysis with acute renal failure triggered by the seasonal flu vaccination in a patient taking simvastatin. *BMJ Case Rep* 2010, 2010:pil: bcr1120092485
 64. ODERO RO, CLEVELAND KO, GELFAND MS. Rhabdomyolysis and acute renal failure associated with the co-administration of daptomycin and an HMG-CoA reductase inhibitor. *J Antimicrob Chemother* 2009, 63:1299–1300
 65. KAO DP, KOHRT HE, KUGLER J. Renal failure and rhabdomyolysis associated with sitagliptin and simvastatin use. *Diabet Med* 2008, 25:1229–1230
 66. WANESS A, BAHCLASS, AL SHOHAIB S. Simvastatin-induced rhabdomyolysis and acute renal injury. *Blood Purif* 2008, 26:394–398
 67. GENG Q, REN J, SONG J, LI S, CHEN H. Meta-analysis of the effect of statins on renal function. *Am J Cardiol* 2014, 114:562–570
 68. PALMER SC, NAVANEETHAN SD, CRAIG JC, JOHNSON DW, PERKOVIC V, HEGBRANT J ET AL. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, 5:CD007784
 69. JOSE J, AL-TAMIMI FA, HELAL MM, JIMMY B, AL RIYAMI Q. Statin associated hepatic adverse effects: A retrospective review from a regional hospital in Sultanate of Oman. *Oman Med J* 2014, 29:351–357
 70. YANG YH, CHEN WC, TSAN YT, CHEN MJ, SHIH WT, TSAI YH ET AL. Statin use and the risk of cirrhosis development in patients with hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2015, 63:1111–1117
 71. CORTES-BERGODERI M, PINEDA AM, SANTANA O. The pleiotropic effects and therapeutic potential of the hydroxy-methyl-glutaryl-CoA reductase inhibitors in gastrointestinal tract disorders: A comprehensive review. *J Gastrointest Liver Dis* 2013, 22:199–204
 72. PREISS D, TIKKANEN MJ, WELSH P, FORD I, LOVATO LC, ELAM MB ET AL. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: A meta-analysis. *JAMA* 2012, 308:804–811
 73. BADILLO R, SCHMIDT R, MORTENSEN EM, FREI CR, MANSI I. Statin therapy and gastrointestinal hemorrhage: A retrospective cohort study with propensity score-matching. *Pharmacoevidence* 2015, 24:849–857
 74. BROWNING DR, MARTIN RM. Statins and risk of cancer: A systematic review and metaanalysis. *Int J Cancer* 2007, 120:833–843
 75. CHEN MJ, TSAN YT, LIOU JM, LEE YC, WU MS, CHIU HM ET AL. Statins and the risk of pancreatic cancer in type 2 diabetic patients – A population-based cohort study. *Int J Cancer* 2016, 138:594–603
 76. NGUYEN T, DUAN Z, NAIK AD, KRAMER JR, EL-SERAG HB. Statin use reduces risk of esophageal adenocarcinoma in US veterans with Barrett's esophagus: A nested case-control study. *Gastroenterology* 2015, 149:1392–1398
 77. MA Z, WANG W, JIN G, CHU P, LI H. Effect of statins on gastric cancer incidence: A meta-analysis of case control studies. *J Cancer Res Ther* 2014, 10:859–865
 78. NEVADUNSKY NS, VAN ARSDALE A, STRICKLER HD, SPOOZAK LA, MOADEL A, KAUR G ET AL. Association between statin use and endometrial cancer survival. *Obstet Gynecol* 2015, 126:144–150
 79. LI Y, LI Y, LEI X, LIU L, ZHANG D, TANG S. Prognostic value of statin for cancer patients: A meta-analysis. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2015, 40:770–781
 80. CAI H, ZHANG G, WANG Z, LUO Z, ZHOU X. Relationship between the use of statins and patient survival in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015, 10:e0126944
 81. BOCKORNY B, DASANU CA. HMG-CoA reductase inhibitors as adjuvant treatment for hematologic malignancies: What is the current evidence? *Ann Hematol* 2015, 94:1–12
 82. AMPUERO J, ROMERO-GOMEZ M. Prevention of hepatocellular carcinoma by correction of metabolic abnormalities: Role of statins and metformin. *World J Hepatol* 2015, 7:1105–1111
 83. YANG TY, LIN WM, LIN CL, SUNG FC, KAO CH. Correlation between use of simvastatin and lovastatin and female lung cancer risk: A nationwide case-control study. *Int J Clin Pract* 2015, 69:571–576
 84. HUNG SH, LIN HC, CHUNG SD. Statin use and thyroid cancer: A population-based case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015, 83:111–116
 85. RUSCICA M, MACCHI C, MORLOTTI B, SIRTORI CR, MAGNI P. Statin therapy and related risk of new-onset type 2 diabetes mellitus. *Eur J Intern Med* 2014, 25:401–406
 86. BANG CN, OKIN PM. Statin treatment, new-onset diabetes, and other adverse effects: A systematic review. *Curr Cardiol Rep* 2014, 16:461
 87. BRAULT M, RAY J, GOMEZ YH, MANTZOROS CS, DASKALOPOULOU SS. Statin treatment and new-onset diabetes: A review of proposed mechanisms. *Metabolism* 2014, 63:735–745
 88. PARK ZH, JUSKA A, DYAKOV D, PATEL RV. Statin-associated incident diabetes: A literature review. *Consult Pharm* 2014, 29:317–334
 89. SUNDRAM F, ROBERTS P, KENNEDY B, PAVORD S. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with statin treatment. *Postgrad Med J* 2004, 80:551–552
 90. OWENS AP 3rd, MACKMAN N. The antithrombotic effects of statins. *Annu Rev Med* 2014, 65:433–445
 91. VIOLI F, CARNEVALE R, PASTORI D, PIGNATELLI P. Antioxidant and

- antiplatelet effects of atorvastatin by Nox2 inhibition. *Trends Cardiovasc Med* 2014, 24:142–148
92. MORAES LA, VAIYAPURI S, SASIKUMAR P, ALI MS, KRIEKN, SAGET ET AL. Antithrombotic actions of statins involve PECAM-1 signaling. *Blood* 2013, 122:3188–3196
93. VIOLI F, PIGNATELLI P. Statins as regulators of redox signaling in platelets. *Antioxid Redox Signal* 2014, 20:1300–1312
94. DAVIS R, REVELES KR, ALI SK, MORTENSEN EM, FREI CR, MANSI I. Statins and male sexual health: A retrospective cohort analysis. *J Sex Med* 2015, 12:158–167
95. PONS-REJRAJI H, BRUGNON F, SION B, MAQDASY S, GOUBY G, PEREIRA B ET AL. Evaluation of atorvastatin efficacy and toxicity on spermatozoa, accessory glands and gonadal hormones of healthy men: A pilot prospective clinical trial. *Reprod Biol Endocrinol* 2014, 12:65
96. ALI SK, REVELES KR, DAVIS R, MORTENSEN EM, FREI CR, MANSI I. The association of statin use and gonado-sexual function in women: A retrospective cohort analysis. *J Sex Med* 2015, 12:83–92

Corresponding author:

G. Bazoukis, Department of Internal Medicine, “Elpis” General Hospital of Athens, 7 Dimitsanas street, GR-115 22 Athens, Greece
e-mail: gbazoykis@med.uoa.gr

.....