

Efecto de las Estatinas sobre la Concentración de Vitamina D Sérica: Revisión

Effect of Statins on Serum Vitamin D Concentration: Review

José Luis Mansur*

Centro de Endocrinología y Osteoporosis La
Plata, La Plata, Argentina

***Correspondencia:**

José Luis Mansur

✉ joseluismansur@yahoo.com.ar

Resumen

Las estatinas son agentes hipolipemiantes muy efectivos tanto en prevención primaria como secundaria de las enfermedades cardiovasculares, que poseen además efectos "pleiotrópicos". Se ha reportado que su uso puede aumentar el nivel sérico de vitamina D, aunque existen pocos trabajos por el momento, con distintas drogas y tiempos de seguimiento. Tanto las estatinas como la vitamina D se metabolizan por enzimas del sistema del citocromo P450: simvastatina, atorvastatina y lovastatina por CYP3A4, fluvastatina por CYP2C9, mientras que pravastatina y rosuvastatina no se elimina por enzimas CYP. Por otra parte la vitamina D es inductor de CYP3A4 y CYP2C9, lo que podría explicar que disminuya la frecuencia de efectos adversos musculares de estas drogas. También se ha descrito que los efectos pleiotrópicos de atorvastatina serían posibles sólo en presencia de suficiencia de Vitamina D. La posibilidad de que ambos tipos de fármacos tengan efectos no clásicos (los extra óseos de la vitamina D, y los pleiotrópicos de las estatinas) y que quizás estos puedan ser mayores si ambas sustancias están en valores deseables, abre una nueva perspectiva de prevención y de tratamiento de numerosas patologías.

Palabras Claves: Estatinas; Vitamina D

Abstract

Statins are very effective lipid-lowering agents and used in prevention of cardiovascular diseases, which also have effects "pleiotropic". It has been reported that its use can increase the serum level of vitamin D, although there are few studies at the moment, with different drugs and times of tracing. Both statins and vitamin D are metabolized by enzymes of the Cytochrome P450 system: simvastatin, atorvastatin and lovastatin for CYP3A4, fluvastatin for CYP2C9, while pravastatin and rosuvastatin is not eliminated by CYP enzymes. On the other hand vitamin D is an inducer of CYP3A4 and CYP2C9, which could explain the decrease in the frequency of muscle adverse effects of these drugs It has also been described that the pleiotropic effects of atorvastatin would be possible only in the presence of Vitamin D sufficiency. The possibility that both types of drugs have non-classical effects (the extra-bony vitamin D, and the pleiotropic effects of statins) and that these may be greater if both substances are in desirable values, opens a new perspective of prevention and of treatment of numerous pathologies.

Keywords: Statins; Vitamin D

Fecha de recepción: Dec 12, 2017, **Fecha de aceptación:** Jan 16, 2018, **Fecha de publicación:**

Jan 22, 2018

Introducción

Las estatinas son agentes hipolipemiantes que inhiben la enzima hidroxil-metil coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Son agentes muy efectivos tanto en prevención primaria como secundaria de las enfermedades cardiovasculares (ECV). Por consiguiente, las estatinas son ampliamente utilizadas para esas indicaciones.

Además de sus efectos convencionales moduladores de lípidos, las estatinas poseen propiedades denominadas "pleiotrópicas", que comprenden la mejora de la función endotelial, propiedades antioxidantes, propiedades antiinflamatorias, estabilización de placa e inhibición de la agregación plaquetaria y formación de trombos. Se ha reportado que el tratamiento con estatinas puede estar asociado con un mejor estado de vitamina D sérica, pero este no es un hallazgo consistente. Si las estatinas tienen un impacto sobre la concentración de vitamina D, esto podría ser una explicación de reportes de menor riesgo de fracturas con su uso. Por otro lado, hay evidencia emergente que sugiere que una disminución de la concentración de vitamina D podría aumentar la posibilidad de varias afecciones, incluido el cáncer, esclerosis múltiple, infecciones respiratorias y la ECV.

Se ha intentado explicar la interacción entre vitamina D y estatinas a través de su metabolismo, dado que ambas se metabolizan en el hígado a través de las enzimas del sistema citocromo P450, especialmente la llamada CYP3A4. La ocupación del sitio activo de esta enzima por estatinas podría conducir a un aumento en los niveles séricos de 25(OH)D.

El primer estudio controlado fue publicado en 2007 por Pérez Castrillon y col [1], que evaluaron 83 pacientes con síndrome coronario agudo a los que se indicó atorvastatina comparando con controles hipertensos. El nivel de 25(OH)D se elevó de $16,4 \pm 7,6$ a $18,8 \pm 7,6$ ng/ml ($p=0.003$) a los 12 meses de tratamiento. El porcentaje de pacientes con 25(OH)D menor de 20 ng/ml pasó de 75 a 57%. Los autores mencionaron reportes de aumento de Vit D con lovastatina y simvastatina [2,3] y se planteó si parte de los beneficios obtenidos por estas drogas podían estar mediados por esta vitamina [4]. Aloia y cols publicaron resultados similares y mencionaron los trabajos en que estatinas disminuían fracturas, estimulaban osteoblastos e inhibían osteoclastos [5].

En 2009 Yavuz y col [6] estudió a 91 pacientes hiperlipémicos antes y a las 8 semanas de uso de rosuvastatin. El nivel de 25(OH)D se incrementó de 14.0 ng/ml (rango 3.7- 67) a 36.3 ng/ml (rango 3.8 -117) ($p<0.001$), y la Fosfatasa Alcalina ósea disminuyó de 17,7 (rango 2.6-214) a 9,5 u/L (rango 2.3-19.1) ($p<0.001$).

Un año después Rejnmark [7] evaluó a 77 mujeres sanas con tratamiento con simvastatina 40 mg/d contra placebo, con mediciones séricas basales a las 26 y 52 semanas, sin observar cambios en el nivel de 25(OH)D. Sathyapalan [8] evaluó a 40 mujeres con síndrome de ovario poliquístico antes y después de administrar 20 mg de atorvastatina contra placebo, aumentando el nivel de 25(OH)D de 18,4 (0,9) a 24,3 (1,1) ng/ml ($p \leq 0.01$) a los 3 meses de tratamiento. Ertugrul [9] investigó los cambios con 10 mg de rosuvastatin y de 80 mg de fluvastatina a las 8 semanas en 69 pacientes, encontrando aumento de 25(OH)D con rosuvastatin y valores sin cambios con fluvastatina. Ambas drogas disminuyeron significativamente la Fosfatasa Alcalina

Osea. En 2015 Chan [10] estudió a 443 pacientes de alto riesgo cardiovascular, de los cuales 329 usaban estatinas. Estos tenían 25(OH)D mayor (30.2 ± 12.8 versus 26.8 ± 8.5 ng/ml; $P=0.009$) que los no usuarios, y un grosor de la íntima-media carotídea que se asoció inversamente con la Vitamina D. Mazidi encontró en 2016 que 40 mg de Simvastatina diarios no modificaron el nivel de 25(OH)D en un estudio a un mes [11].

En 2017 Bischoff-Ferrari [12] evaluó si la administración de Vitamina D producía aumentos similares en usuarios y no usuarios de estatinas, concluyendo que a los 12 meses el incremento con tratamiento era menor en los usuarios (13.1 ng/ml) que en los no usuarios (15.9 ng/ml; 21.4% diferencia; $P=0.009$). Hileman evaluó si Rosuvastatina modificaba la inmunidad y enfermedad vascular subclínica en 72 pacientes con HIV bajo terapia retroviral contra placebo (n:75) y se comprobó que la 25(OH)D no se modificó a las 96 semanas de tratamiento en este grupo [13].

Finalmente, dos meta-análisis de 2017 dirigidos a investigar posibles efectos de estatinas sobre el nivel de 25(OH)D fueron publicados recientemente, concluyendo que no había efectos significativos en el análisis de 7 estudios seleccionados [14] en uno de ellos. El otro meta análisis [15] separa 3 estudios randomizados controlados (RCT), 3 observacionales de cohorte, y uno caso control (ya mencionados anteriormente), observando aumento de los niveles de 25(OH)D en los RCT y disminución en los otros. Estos resultados en direcciones opuestas aportan confusión al tema. La duración de los estudios fue de 8 a 65 semanas. Las estatinas evaluadas fueron rosuvastatina, atorvastatina y simvastatina, en dos estudios cada una de ellas. Sin duda, el poco tiempo de tratamiento, y el uso de distintas drogas dificultad obtener conclusiones válidas.

El mecanismo por el cual las estatinas podrían afectar las concentraciones séricas de vitamina D no se conoce por completo. Tanto la 25(OH)D como algunas estatinas (simvastatina, atorvastatina y lovastatina) son metabolizadas en el hígado por la enzima del sistema citocromo P450 llamada CYP3A4 [16]. En cambio fluvastatina es metabolizado por CYP2C9, mientras que pravastatina y rosuvastatina no son significativamente metabolizados por las enzimas CYP [17].

Como la vitamina D es un inductor de CYP3A4 y CYP2C9, se podría suponer que aumente el metabolismo de las cuatro estatinas mencionadas y quizás reducir sus efectos secundarios tóxicos [17]. Se ha reportado que el efecto adverso de las estatinas sobre el músculo es más frecuente si el nivel de 25(OH)D es bajo, y que puede minimizarse con la administración de la Vitamina en sujetos con déficit [18,19]. Así, inhibir el sistema del CYP3A4 produciría un aumento de la toxicidad [20] y la inducción del mismo (por ejemplo con Vitamina D) debería dar como resultado un metabolismo rápido y menos disponibilidad de drogas para la toxicidad muscular.

Por otro lado, la ocupación del sitio activo de esta enzima por estatinas puede dar cuenta de un aumento de los niveles séricos de 25(OH)D. Otra posibilidad propuesta es que cuando 3-hidroxi-3 la metilglutaril coenzima A reductasa es inhibida por estatinas, el nivel de 7-hidrocolesterol (el precursor común del colesterol y

25(OH)D puede aumentar, proporcionando así un abundancia de sustrato para la síntesis de 25 (OH) vitamina D por radiación solar ultravioleta de la piel [21].

Otro aspecto novedoso es si los efectos pleiotrópicos de las estatinas necesitan un nivel sérico de Vitamina D para poder existir, mientras que los efectos sobre los lípidos no muestren diferencias entre Vitamina D deficientes y suficientes. Esto se concluye del trabajo de Krysiak [22], que utilizando atorvastatina observó que los sujetos con déficit de Vitamina D tenían mayor insulino resistencia, y mayores niveles de proteína C reactiva, homocisteína y fibrinógeno que los “suficientes”, aunque el efecto sobre el colesterol total y el LDL colesterol fuera el mismo. Queda evidente que no está claro entonces si tener mucha Vitamina D disminuye la acción de la Atorvastatina por aumentar su metabolismo o la aumenta permitiendo los efectos pleiotrópicos. Esta contradicción no está hasta ahora planteada en la bibliografía.

Conclusión

Pocos estudios hasta la fecha han evaluado los cambios en el

nivel de 25(OH)D sérica con la administración de estatinas, obteniéndose aumento de los mismos en varios de ellos. Sin embargo el uso de diferentes drogas y tiempo de seguimiento dificultan poder extraer conclusiones válidas. El descubrimiento de que Vitamina D se metaboliza por el mismo sistema metabólico (CYP3A4) que tres estatinas (simvastatina, atorvastatina y lovastatina) permite intuir mecanismos dobles: la administración de estas estatinas podría aumentar los niveles de Vitamina D, y el uso de la Vitamina induce al grupo enzimático quizás disminuyendo los niveles de estatinas y previniendo así efectos adversos musculares. Sin embargo también se ha reportado aumento de la Vitamina D sérica con rosuvastatina, que no es metabolizada por los citocromos P450.

La posibilidad de que ambos tipos de fármacos tengan efectos no clásicos (los extra óseos de la Vitamina D, y los pleiotrópicos de las estatinas) y que quizás estos puedan ser mayores si ambas sustancias están en valores deseables, abre una nueva perspectiva de prevención y de tratamiento de numerosas patologías.

Referencias

- 1 Perez Castrillon JL, Vega G, Abad L, Sanz A, Chaves J, et al. (2007) Effects of atorvastatin on vitamin D levels in patients with acute ischemic heart disease. *Am J Cardiol* 99: 903-935.
- 2 Wilczek H, Sobra J, Justova V, Ceska R, Juzova Z, et al. (1989) Iatropathogenic effect of mevacor on vitamin D metabolism. *Cas Lek Cesk* 128: 1254-1256.
- 3 Wilczek H, Sobra J, Ceska R, Justova V, Juzova Z, et al. (1994) Monitoring plasma levels of vitamin D metabolites in simvastatin therapy in patients with familial hypercholesterolemia. *Cas Lek Cesk* 133: 727-729.
- 4 Grimes DS (2006) Are statins analogues of vitamin D? *Lancet* 368: 83-85.
- 5 Aloia JF, Li-Ng M, Pollack S (2007) Statins and vitamin D. *Am J Cardiol* 100: 1329.
- 6 Yavuz B, Ertugrul DT, Cil H, Ata N, Akin KO, et al. (2009) Increased levels of 25 hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D after rosuvastatin treatment: A novel pleiotropic effect of statins? *Cardiovasc Drugs Ther* 23: 295-299.
- 7 Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Mosekilde L (2010) Simvastatin does not affect vitamin d status, but low vitamin d levels are associated with dyslipidemia: Results from a randomised, controlled trial. *Int J Endocrinol* 2010: 957174.
- 8 Sathyapalan T, Shepherd J, Arnett C, Coady AM, Kilpatrick ES, et al. (2010) Atorvastatin increases 25-hydroxy vitamin D concentrations in patients with polycystic ovary syndrome. *Clin Chem* 56: 1696-1700.
- 9 Ertugrul DT, Yavuz B, Cil H, Ata N, Akin KO, et al. (2011) STATIN-D study: Comparison of the influences of rosuvastatin and fluvastatin treatment on the levels of 25 hydroxyvitamin D. *Cardiovasc Ther* 29: 146-152.
- 10 Chan YH, Lau KK, Yiu KH, Li SW, Tam S, et al. (2015) Vascular protective effects of statin-related increase in serum 25-hydroxyvitamin D among high-risk cardiac patients. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 16: 51-58.
- 11 Mazidi M, Rokni H, Sahebkar AH, Mohammadi A, Ghayour-Mobarhan M, et al. (2016) Simvastatin treatment does not affect serum vitamin D concentrations in patients with dyslipidemia: A Randomized double-blind placebo-controlled cross-over trial. *Int J Prev Med* 7: 80.
- 12 Bischoff-Ferrari HA, Fischer K, Orav EJ, Dawson-Hughes B, Meyer U, et al. (2016) Statin use and 25-hydroxyvitamin D blood level response to vitamin D treatment of older adults. *Int J Prev Med* 7: 80.
- 13 Hileman CO, Tangpricha V, Sattar A, McComsey GA (2017) Baseline vitamin D deficiency decreases the effectiveness of statins in HIV-infected adults on antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 74: 539-547.
- 14 Sahebkar A, Reiner Z, Simental-Mendia LE, Ferretti G, Corte CD, et al. (2017) Impact of statin therapy on plasma vitamin D levels: A systematic review and meta-analysis. *Curr Pharm Des* 23: 861-869.
- 15 Mazidi M, Rezaie P, Vatanparast H, Pascal Kengne A (2017) Effect of statins on serum vitamin D concentrations: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest* 47: 93-101.
- 16 Wang Z, Schuetz EG, Xu Y, Thummel KE (2013) Interplay between vitamin D and the drug metabolizing enzyme CYP3A4. *Steroid Biochem Mol Biol* 136: 54-58.
- 17 Bhattacharyya S, Bhattacharyya K, Maitra A (2012) Possible mechanisms of interaction between statins and vitamin D. *QJM* 105: 487-491.
- 18 Kang JH, Nguyen QN, Mutka J, Le QA (2017) Rechallenging statin therapy in veterans with statin-induced myopathy post vitamin D replenishment. *J Pharm Pract* 30: 521-527.
- 19 Michalska-Kasiczak M, Sahebkar A, Mikhailidis DP, Rysz J, Muntner P, et al. (2015) Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Analysis of vitamin D levels in patients with and without statin-associated myalgia - a systematic review and meta-analysis of 7 studies with 2420 patients. *Int J Cardiol* 178: 111-116.
- 20 Lees RS, Lees AM (1995) Rhabdomyolysis from the coadministration of lovastatin and the antifungal agent itraconazole. *N Engl J Med* 333: 664-665.

- 21 Makariou SE, Liberopoulos EN, Agouridis AP, Challa A, Elisaf M (2012) Effect of rosuvastatin monotherapy and in combination with fenofibrate or omega-3 fatty acids on serum vitamin D levels. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 17: 382-386.
- 22 Krysiak R, Gilowska M, Okopie B (2016) Different cardiometabolic effects of atorvastatin in men with normal vitamin D status and vitamin D insufficiency. *Clin Cardiol* 39: 715-720.