



Statiner, beinskjørhet og bruddrisiko

MED-3950 5.-årsoppgaven

Profesjonsstudiet i medisin ved UiT Norges Arktiske Universitetet

Lars Grimsmo, med.stud

Mk-09

Veiledere:

Hovedveileder Åshild Bjørnerem, Dr med, forsker
og spesialist i fødselshjelp og gynekologi

Biveileder Luai Awad Ahmed, Dr med og forsker

Institutt for Helse og Omsorgsfag, UiT Norges Arktiske Universitet

UiT Norges Arktiske Universitet

April 2014

Tromsø

Forord:

Hensikt med oppgaven: Hensikten med denne 5-års oppgaven er å bruke materiale fra tromsøundersøkelsen for å studere sammenhengen mellom bruk av statiner og risiko for brudd. Helt enkelt ønsker jeg å kunne svare på følgende spørsmål; har statinbrukere redusert risiko for brudd?

For å besvare dette spørsmålet skal jeg se på tidligere forskning i form av artikler, i tillegg skal jeg bruke data fra tromsøundersøkelsen for å se om vi finner en statistisk sammenheng mellom bruk av statiner og redusert risiko for brudd.

Medarbeidere: Åshild Bjørnerem er hovedveileder og Luai Ahmed er biveileider.

Hvordan oppgavene er fordelt: Åshild Bjørnerem er hovedveileder og har bidratt med å veilede meg i litteratursøk og kritisk fortolkning av eksisterende litteratur, samt å strukturere informasjon i litteraturtabeller og bruk av Reference manager. Luai Ahmed er biveileider og har bidratt med å veilede i forståelse av de statistiske metodene som Luai har utført.

Takk til medarbeidere.

Innhold

Forside.....	1
Forord.....	2
Innholdsfortegnelse.....	3
Sammendrag.....	4
Innledning.....	5
Metode.....	9
Resultater.....	11
Diskusjon.....	13
Konklusjon.....	15
Referanser.....	16
Tabeller	20

Sammendrag

Bakgrunn

Case-kontroll studier har vist at bruk av statiner er assosiert med lavere risiko for brudd, mens randomiserte studier ikke har bekreftet en slik sammenheng. Hensikten med dette prosjektet var derfor å studere prospektivt i Tromsøundersøkelsen, om statin-bruk reduserte risiko for brudd.

Metoder

Blant deltakere i Tromsø 5 inkluderte vi 4612 kvinner og menn i alderen 55-74 år ved baseline i 2001-2002, og 3774 av dem hadde valide beintetthetsmålinger (BMD) fra hofter. Alle deltakere fylte inn 2 spørreskjema, som inkluderte opplysninger om bruk av statiner. Alle ikke-vertebrale brudd ble registrert fra røntgenarkivet ved Universitetssykehuset Nord-Norge fra deltagelse i Tromsø 5 frem til 1. januar 2010.

Resultater

I løpet av gjennomsnittlig 7,2 års oppfølging hadde 478 (17,9 %) av 2671 kvinner og 133 (7,2 %) av 1941 menn minst ett ikke-vertebralt brudd. Det var en signifikant interaksjon mellom «statin-bruk» og «tidligere brudd» blant begge kjønn ($p < 0,05$). Blant både kvinner og menn som tidligere hadde hatt brudd, hadde statin-brukere redusert risiko for nytt brudd på henholdsvis 46 % og 89 % (HR 0,54, 95 % konfidensintervall (KI) (0,30 – 0,97) og HR 0,11 (0,01 – 0,83)) etter justering for alder, høyde, vekt, BMD og ko-morbiditet. Blant kvinner som ikke tidligere hadde hatt brudd, var det ingen sammenheng mellom bruk av statiner og risiko for brudd. Blant menn derimot, som ikke tidligere hadde hatt brudd, hadde statin-brukere økt risiko for brudd, (HR 2,20 (1,07 – 3,96)) etter justering for andre risikofaktorer.

Konklusjon

Statin-bruk hadde en beskyttende effekt mot brudd hos kvinner og menn som tidligere hadde hatt brudd. Mens det hos de som ikke tidligere hadde hatt brudd, hadde statin-bruk ingen beskyttende effekt mot brudd hos kvinner, og medførte faktisk økt risiko for brudd hos menn. Vi vet ikke hva disse forskjellene kan skyldes og dette må derfor studeres nærmere.

Innledning

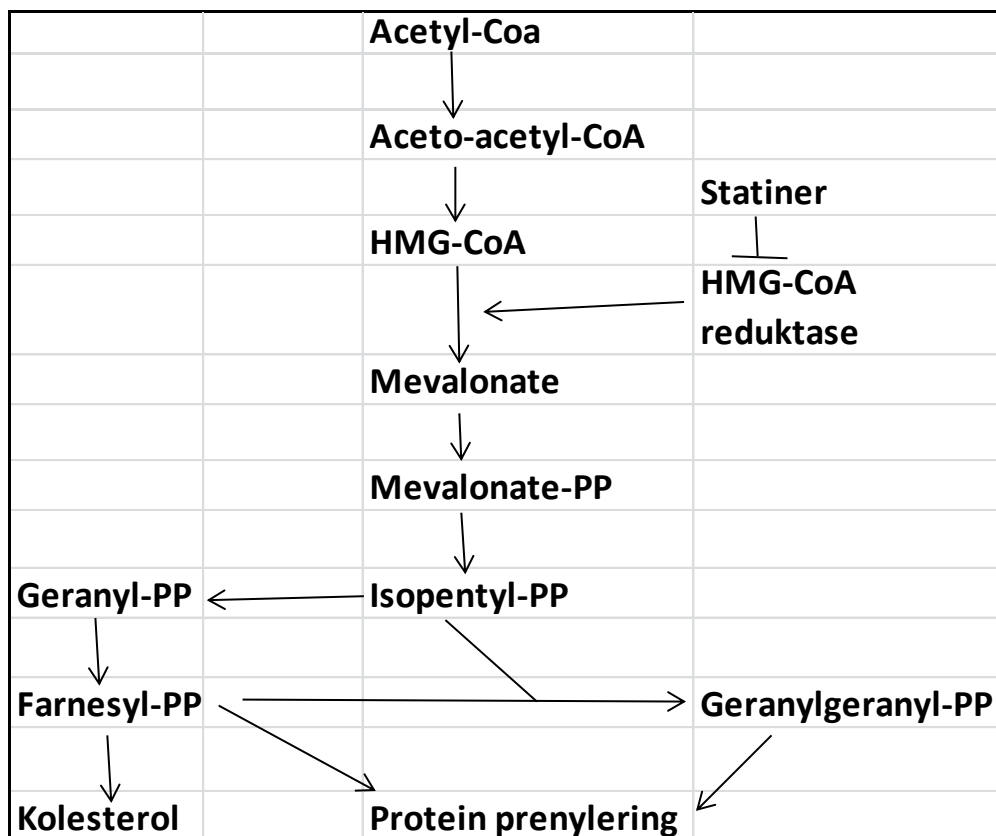
Beinskjørhet er et stort internasjonalt helseproblem som medfører økt sykkelighet, dødelighet og høye samfunnsmessige kostnader, særlig etter ikke-vertebrale brudd og lårhalsbrudd.¹⁾ Selv om kvinner rammes oftere av beinskjørhet og oftere brekker beina enn menn, og 2/3 av de som rammes er kvinner, så er 1/3 menn. Etter 50 års alder har kvinner og menn en livstidsrisiko for brudd på henholdsvis 46 % og 22 %.²⁾

For å kunne forebygge beinskjørhet er det viktig å øke vår forståelse av de mekanismene som bidrar til utvikling av denne tilstanden, med redusert beinmasse og svekket beinstruktur.³⁾ Dette kan være et resultat av at det er bygget lite beinmasse i ung alder eller et resultat av beintap med økende alder. Alle faktorer som påvirker beintap med økende alder, både genetiske og livsstilsfaktorer, de utøver sin effekt via beinomsetningen, enten ved økt beinnedbrytning (bone resorption), redusert beindannelse (bone formation) eller begge deler.³⁾ Skjelettet sin strukturelle integritet ivaretas ved at osteoklastene bryter ned gammelt eller skadet beinvev, mens osteoblastene danner nytt beinvev i såkalte multicellulære beinomsetningsenheter (bone multicellular units (BMU)) lokalisert på beinvevets overflater.⁴⁾ Når vi blir eldre skjer det en svikt i beinomsetningens evne til å opprettholde beinmassen, slik at en større mengde beinvev blir brutt ned enn det som dannes, og det oppstår et netto beintap i hver BMU. Menopauserelatert østrogenmangel fører til økt osteoklast aktivering og derved økt beintap, og bidrar til at postmenopausale kvinner oftere har beinskjørhet enn menn som har et langsommere beintap.³⁾

Med økende alder tilkommer økt sykkelighet og økt bruk av legemidler som øker risiko for beinskjørhet og brudd. Enkelte legemidler har en negativ innvirkning på beinomsetningen som for eksempel bruk av kortison peroralt.⁵⁾ Mens legemidler mot beinskjørhet som for eksempel østrogen eller bisfosfonater har en gunstig effekt på beinhelsen fordi de hemmer aktiveringen av osteoklastene og bremser dermed beinnedbrytningen i hver BMU.

De siste årene har det tilkommet en interesse for kolesterolsenkende legemidler, statiner, hvor spørsmålet er om de har en gunstig effekt på bein og om de bidrar til å redusere risiko for brudd hos personer som har brukt statiner over lengre tid.⁶⁻⁹⁾

Statiner (hydroxy-3-methyl glutaryl coenzym A (HMG-CoA) reduktase inhibitorer) er den gruppen av kolesterolsenkende legemidler som oftest brukes for å behandle lipidforstyrrelser. Av andre legemidler som brukes mot lipidforstyrrelser kan nevnes resiner, nikotinsyre, fibrater, kolesterolabsorpsjonshemmere og omega-3-tilskudd. Statinene virker ved å hemme HMG-CoA reduktase og dermed det hastighetsbegrensende steget i kolesterolsyntesen (figur 1). Redusert kolesterolsyntese i leverceller medfører en økning av LDL-reseptorer på leverceller. Dette vil medføre at mer LDL (low density lipoprotein), som kalles det «skumle» kolesterolet, tas opp fra serum og inn i leveren og dermed reduseres serum konsentrasjonen av LDL. Statiner reduserer også VLDL (very low density lipoprotein) produksjonen i lever og dermed serum triglyserider, de øker HDL (high density lipoprotein), det «gode» kolesterolet. Statiner har flere lipid-uavhengige effekter, såkalte pleiotrope effekter, som for eksempel gjenopprettelse av endotelfunksjon, plakkstabiliserende, antitrombotisk, redusert plateaggregering, anti-inflammatorisk og nyvaskularisering i ischemisk vev.¹⁰⁾



Figur 1: kolesterolsyntesen

Det kan se ut som om forskjellige grupper av statiner har forskjellig virkning på ulike organer i kroppen. Forklaringen er at noen av statinene er lipofile (fettløselige), mens

andre er hydrofile (vannløselige). De tidlige «naturlige» statinene som lovastatin, pravastatin og simvastatin er modifiserte soppekstrakter. Nyere statiner slik som fluvastatin, cerviastatin, atorvastatin, pitavastatin og rosuvastatin er syntetiske. Simvastatin og lovastatin er de mest fettløselige, mens rosuvastatin og pravastatin er de mest vannløselige av statinene.¹⁰⁾ Sugiyama et al. rapporterte at simvastatin, men ikke pravastatin, induiserte bein-morfologiske-proteiner (BMP-2) i humane osteocarcinoceller, og således vil ikke pravastatin stimulere til beinformasjon, mulig på grunn av sin elektroniske ladning.¹¹⁾

Mundy et al. var de første til å rapportere en effekt av statiner på beinvev hos rotter¹²⁾, og siden har flere andre studier bekreftet en slik effekt in vitro¹³⁻¹⁴⁾. Mundy et al. oppdaget at statiner økte uttrykket av bein-morfologiske-proteiner (BMPs), og da spesielt BMP-2. Blant BMPene så er BMP-2 den vanligste, og dette proteinet er en autokrin vekstfaktor som kontrollerer osteoblast differensiering, i tillegg til å øke uttrykket av strukturelle proteiner i beinmatrix (type-1 kollagen, osteopontin, osteocalcin og bein sialoprotein)¹⁵⁾. BMP-2 er også vist å øke uttrykket av transkripsjonsfaktoren cbfa1 og stimulerer til osteoblast proliferasjon¹⁶⁾. Det har også blitt rapportert i studier at statiner har en effekt på vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF) som virker anabolt på beinvev.¹⁷⁾ Effekt på beinresorpsjon er undersøkt, og Mundy et al. oppdaget en reduksjon i antall osteoklaster hos rotter som fikk simvastatin.¹²⁾ Statiner hemmer visstnok syntesen av isoprenoid (kolesterol) forgjengere som er viktige for prenylering (addisjon av et hydrofilt molekyl til et protein eller kjemisk komponent) av små guanosin trifosfat-bindende proteiner (GTP's) som hemmer osteoklast aktivitet.¹⁸⁾

Flere studier, de fleste case-kontroll studier, har vist redusert risiko for brudd ved bruk av statiner.⁶⁻⁹⁾ Hvis det faktisk er slik at statiner reduserer risikoen for brudd, så betyr det at statiner mest sannsynlig påvirker beinmetabolismen på en eller annen måte.

En stor dansk case-kontroll studie sammenliknet 124,655 brudd-case med 373, 962 kontroller med samme alder og kjønn.⁹⁾ De konkluderte med en redusert risiko for brudd hos personer som brukte ikke-pravastatin statiner.⁹⁾ I to randomiserte kontrollerte studier var det derimot ingen assosiasjon mellom bruk av statiner og redusert risiko for brudd. I en av disse studiene ble pasientene behandlet med pravastatin, mens i den andre med simvastatin.¹⁹⁻²⁰⁾ En metaanalyse som inkluderte 15 artikler fant ikke evidens for at

statiner beskytter mot brudd grunnet; (I) mangel på assosiasjon i randomiserte kontrollerte studier, (II) heterogenisiteten i studiene som var gjort, (III) potensielle konfunderende faktorer var ikke har tatt hensyn til (sunn medikamentbrukereffekt, vekt, komorbiditet, skrøpelighet og medikamentbruk) og (IV) potensiell publikasjonsbias.²¹⁾

Når det gjelder effekten av statiner på beintetthet (BMD) så er resultatene forskjellige.²²⁻

²⁶⁾ Gotoh et al. påviste signifikant økning i BMD i en case-kontroll studie hvor de behandlet postmenopausale kvinner som hadde hyperkolesterolemi med fluvastatin i seks måneder.²⁷⁾ I en annen studie fra Japan med 440 kvinner og menn med diabetes, var det ingen forskjell i BMD i ryggraden mellom de som brukte statin kontra de som ikke brukte statin.²³⁾ Det skal nevnes at 88 % av statinbrukerne tok pravastatin.²³⁾

For å oppsummere eksisterende kunnskap, så er det vist i case-kontroll studier at bruk av statiner er assosiert med lavere risiko for brudd, mens andre studier ikke finner en slik sammenheng. In-vitro undersøkelser har derimot vist at statiner har gunstig effekt på beinomsetningen, øker beindannelse og hemmer nedbrytning. Men i kliniske studier er det uklart om bruk av statiner har noen gunstig effekt på BMD. Vi ønsker derfor å studere sammenhengen mellom bruk av statiner og brudd-risiko prospektivt i Tromsøundersøkelsen. Hensikten med prosjektet er å besvare spørsmålet: Har statinbrukere redusert risiko for brudd? Kvinner og menn som bruker statiner vil kunne ha kroniske sykdommer. Det vil det justeres for i analysene, for å fastslå om det er en uavhengig effekt av bruk av statiner, og kjønnsforskjeller vil også undersøkes.

Material og metode

Arbeidsprosessen:

Prosessen begynte med veiledning fra Bjørnerem rundt det å skrive oppgave, finne og fortolke eksisterende litteratur og bruk av Reference Manager. I tillegg hadde vi møter med biveileder Luai om tolkning og forståelse av statistikk. Først fant jeg tidligere litteratur om samme tema og problemstilling. Deretter ordnet jeg artiklene i en litteraturliste med oversikt over type undersøkelse, deltagere, resultater og konklusjon. Jeg hadde møter med hovedveileder og biveileder om hvilke tall og variabler vi skulle bruke i oppgaven, og hvilke tabeller vi skulle bruke. Så begynte selve oppgaveskrivingen hvor jeg jevnlig fikk veiledning av Bjørnerem med hjelp til å strukturere oppgaven og til å tolke de statistiske resultatene. Luai brukte tall fra Tromsøundersøkelsen som han lagde statistikken av og resultatene fikk jeg av ham mot slutten av skrivingen. Akkurat detaljert hvordan ukene ble disponert husker jeg ikke da jeg begynte med oppgaven på 4.året, men anslagsvis på denne måten; 4 uker på prosjektbeskrivelse, 2 uker på planlegging og 12 uker på selve gjennomføringen med skriving, tolkning av resultater og redigering av oppgaven etter veiledning.

Deltagere

Vi har inkludert deltagere fra Tromsøundersøkelsen som er en populasjonsbasert helseundersøkelse i Nord Norge. Helseundersøkelsen består av seks undersøkelser utført i 1974, 1979 - 1980, 1986 - 1987, 1994 - 1995, 2001 - 2002 og 2007 - 2008.²⁸⁾ I den femte undersøkelsen i 2001-2002 ble 10,353 kvinner og menn i alderen 34-74 år invitert, og 8130 deltok (79 %). Blant disse Tromsø 5 deltagerne valgte vi å inkludere kvinner og menn i alderen 55-74 år (n = 4612 deltagere) og 3774 av dem hadde valide BMD målinger fra hofte. Alle deltagerne signerte informert samtykke. Tromsøundersøkelsen er godkjent av Datatilsynet og regional medisinsk etisk komite.

Målinger

Ved baseline i Tromsø 5, fylte deltagerne inn 2 spørreskjema, som inkluderte informasjon om røyking (ja/nei), fysisk aktivitet, selvopplevd helse, tidligere brudd, kroniske sykdommer (hjerteinfarkt, angina pectoris, slag og diabetes mellitus) og bruk

av legemidler (ja/nei og legemiddel navn): statiner, kortison peroralt, osteoporosemedisin, østrogener, insulin, aromatasehemmere, smertestillende og vitamin D/kalk tilskudd. Deltagerne sine spørreskjema ble sjekket av helsepersonell. En variable for fysisk aktivitet ble beregnet, hvor antall timer per uke med moderat og hard fysisk aktivitet ble summert, og hard aktivitet ble gitt dobbel vekt: score = moderat + 2 hard.

Vi ønsket å studere effekten av både vannløselige og fettløselige statiner, fordi de ikke deler de samme egenskapene når det gjelder påvirkning på beinmetabolismen. Totalt 257 kvinner og menn brukte simvastatin som er det mest fettløselige av statinene. Atorvastatin ble brukt av 282 personer, og dette statinet er også forholdsvis fettløselig (lipofilisitet på 1,11 mot simvastatin på 1,60).²⁹⁾ Når det gjelder det mest hydrofile statinet pravastatin (lipofilisitet på -0,84) var det kun 18 personer som brukte dette. Vi hadde derfor ikke mulighet til å gjøre stratifiserte analyser med hensyn til type statiner, så alle som brukte statiner er analysert samlet, blant både kvinner og menn.

Høyde og vekt ble målt i lette klær og uten sko, og kroppsmasseindeks (BMI) ble kalkulert ved vekt delt på høyde opphøyd i annen (kg/m^2). BMD ble målt i lårhalsen og total hofte ved DXA (Dual-energy X-ray Absorptiometry, GE Lunar Prodigy; Lunar Corporation, Madison, WI, USA).³⁰⁾ Variasjonskoeffisientene (CV) var på henholdsvis 1,7 og 1,2 % ved de to måleområdene. Kolesterol, triglyserider og HDL ble målt ved bruk av enzymatisk kolorimetrisk metode ved avdelingen for laboratoriemedisin, Universitetssykehuset Nord-Norge (CHOD-PAP for kolesterol, and GPO-PAP for triglyserider; Boeringer Mannheim).³¹⁾

Alle ikke-vertebrale brudd ble registrert fra røntgenarkivet, Universitetssykehuset Nord-Norge for alle deltagere i Tromsø 5, fra deltakelsen i 2001-2002 frem til 1 januar 2010. Alle brudd blir registrert her da dette er det eneste røntgensenteret i Tromsø og innenfor en avstand på 250 km. Eneste unntaket ville være hvis de hadde brudd som skjedde i løpet av en reise uten at de hadde kontroll røntgen etter hjemkomst. Validering av bruddregisteret er tidligere publisert.³²⁾ Total oppfølging var fra baseline i Tromsø 5 til det første bruddet, død, flytting, eller avsluttet oppfølging 1. januar 2010. I denne studien har vi inkludert det første ikke-vertebrale brudd (unntatt brudd i fingre, tær, ansikt og skalle). Vertebrale brudd er ikke inkludert i registreringen.

Statistiske analyser

Statin-brukere kontra ikke-brukere ble sammenliknet ved å bruke t-test for kontinuerlige variabler og chi-kvadrat test for kategoriske variabler. Cox's proportional hazard modeller ble brukt for beregning av hazard ratio (HR) for brudd risiko, og modellene ble justert for alder, høyde, vekt, BMD, selvrappert kroniske sykdommer og bruk av medikamenter (østrogen, osteoporose medisin, peroral kortison). Analysene ble utført ved bruk av STATA 12.0 (StataCorp. 2011. Stata Statistical Software: Release 12. College Station, TX: StataCorp LP).

Resultater

I løpet av 18 952 person-år og gjennomsnittlig oppfølging på 7,2 år (standardavvik (SD) 2,2), så hadde 478 (17,9 %) av 2671 kvinner minst ett ikke-vertebralt brudd. Blant disse kvinnene var det 302 (11,3 %) som brukte statiner, og forskjeller mellom de som brukte statiner og de som ikke brukte statiner er vist i Tabell 1. Kvinner som brukte statiner var eldre, hadde høyere BMI, og en større andel av dem hadde kroniske sykdommer, mens en lavere andel brukte østrogen (HRT) og færre tok tilskudd i form av kalsium og/eller vitamin D, sammenlignet med de kvinnene som ikke brukte statiner.

I løpet av 14 166 person-år og gjennomsnittlig oppfølging på 7,3 år (SD 2,1), så hadde 133 (7,2 %) av 1941 menn minst ett ikke-vertebralt brudd. Blant disse mennene var det 313 (11,7 %) som brukte statiner, og forskjeller mellom de som brukte statiner og de som ikke brukte statiner er vist i Tabell 1. Menn som brukte statiner hadde høyere BMI, og en større andel av dem hadde kroniske sykdommer, mens færre tok tilskudd i form av kalsium og/eller vitamin D, sammenlignet med de mennene som ikke brukte statiner.

Blant både kvinner og menn, var det en signifikant interaksjon mellom variablene «bruk av statiner» og «tidligere brudd» ($p = 0,03$ blant kvinnene og $p = 0,04$ blant menn), etter at modellene var justert for alder, høyde, vekt og BMD målt i lårhalsen. Risiko for brudd blant både kvinner og menn, ble derfor analysert stratifisert, og presentert separat blant de som ikke hadde hatt noe tidligere brudd, og blant de som tidligere hadde hatt brudd. Fordeling av brudd, blant kvinner og menn som brukte og ikke brukte statiner, blant de som ikke hadde hatt brudd, og de som tidligere hadde hatt brudd er vist i Tabell 2.

Blant både kvinner og menn som tidligere har hatt brudd, der hadde de som brukte statiner en redusert risiko for nytt brudd (Tabell 3). Kvinner hadde 46 % redusert risiko for brudd (HR 0,54, 95 % KI 0,30 - 0,97) etter justering for alder, høyde, vekt, BMD, kroniske sykdommer og bruk av østrogen. Menn hadde 89 % redusert risiko for nytt brudd (HR 0,11, 95 % KI 0,01 - 0,83) etter tilsvarende justering for kovariater. Ytterligere justering for røyking, fysisk aktivitet, serum kolesterol, systolisk blodtrykk og bruk av medikamenter medførte liten endring i estimatene, men analysen mistet styrke på grunn av manglende opplysninger for disse variablene i enkelte spørreskjema.

Blant kvinner som ikke tidligere har hatt brudd, var det ingen sammenheng mellom bruk av statiner og risiko for brudd (Tabell 4). Blant menn derimot, som ikke tidligere har hatt brudd, der hadde de som brukte statiner økt risiko for brudd, (HR 2,20, 95 % KI 1,07 – 3,96) etter justering for alder, høyde, vekt, BMD og kroniske sykdommer. Ytterligere justering for røyking, fysisk aktivitet, serum kolesterol, systolisk blodtrykk og bruk av medikamenter medførte liten endring i risiko for brudd blant menn.

Diskusjon

Hos både kvinner og menn som tidligere har hatt brudd, hadde statin-bruk en beskyttende effekt på risiko for et nytt brudd, uavhengig av mange andre risikofaktorer. Derimot var effekten annerledes hos de som ikke tidligere har hatt brudd. Blant kvinner var det i denne gruppen ingen sammenheng mellom statin-bruk og risiko for brudd. Mens det blant menn var en økt risiko for brudd i denne gruppen, og denne effekten var uavhengig av andre risiko faktorer.

Vi bekrefter velkjente funn fra tidligere studier, hvor kvinner og menn som bruker statiner har høyere sykkelighet enn ikke-brukere, med høyere forekomst av hjertekar sykdommer, slag og diabetes.^{9,20-21)} Selv om statin-brukere hadde høyere BMI, så hadde de lavere kolesterol og høyere HDL enn ikke-brukere av statiner, som bekrefter effekten av statin-bruk. Dessuten var det en mindre andel av statin-brukerne som tok tilskudd av kalsium og vitamin D, og en større andel rapporterte dårlig selvopplevd helse, som tyder på at denne gruppen er mindre «frisk og sunn» enn de som ikke bruker statiner.

Blant de som tidligere har hatt brudd, medførte statin-bruk en redusert risiko for nytt brudd blant begge kjønn, mest av alt blant menn. Dette stemmer overens med resultater fra case-kontroll studier, som har vist at statin-bruk er assosiert med redusert risiko for brudd.⁷⁻⁹⁾ Det er derimot overraskende at statin-bruk viser en annerledes effekt hos de som ikke har hatt brudd tidligere, og vi kjenner ikke til tidligere publikasjoner som har vist dette. Funnene i denne studien er justert for alder, høyde, vekt, BMD, kroniske sykdommer og bruk av andre medikamenter. Likevel så kan det være potensielt konfunderende faktorer som vi ikke har tatt hensyn til i disse analysene. Hvis disse funnene er riktige, hvis statin-bruk øker risikoen for å få brudd for første gang, da ville vi forvente å se lavere BMD blant disse deltagerne, men det kunne vi ikke vise i denne studien. Det var ingen forskjell i BMD i lårhalsen eller totalt i hoftemål hos hverken kvinner eller menn, nå vi sammenlignet statin-brukere med ikke-brukere av statiner.

Wada et al. rapporterte lavere BMD hos statin-brukere enn ikke-brukere i Japan.²³⁾ Den studien hadde derimot flere svakheter, siden de fleste brukte pravastatin, dessuten var statin-dosen mye lavere enn i andre studier som har vist positiv effekt og statin-brukere i deres studie hadde diabetes.²³⁾ Vi vet ikke om andre studier som har vist at statiner her en negativ effekt på beinmetabolismen. I en spansk populasjonsbasert kohortstudie fant Hernandez et al. at kvinner som brukte statiner hadde høyere BMD enn ikke-brukere,

særlig hos de som brukte lipofile eller høypotente statiner. De fant ingen slik sammenheng blant menn.³³⁾

Det kan tenkes at statin-brukere i større grad enn ikke-brukere har endret sin livsstil til å leve sunnere liv, slutte å røyke, trene mer, samtidig med oppstart av statin-bruk og det kan ha bidratt til lavere risiko for brudd. Scranton et al. rapporterte i en stor amerikansk kohortstudie en reduksjon i bruddrisiko hos statin-brukere sammenlignet med personer som brukte andre lipidsenkende medikamenter.³⁴⁾ Både Rejmark et al. og Meier et al. har funnet en likedan assosiasjon.^{7,9)} En retrospektiv amerikansk kohortstudie fant ingen forskjell i bruddrisiko mellom statin-brukere og brukere av andre lipidsenkende medikamenter, men begge gruppene hadde lavere bruddrisiko enn personer som ikke brukte lipidsenkende medikamenter. De konkluderte da med at den reduserte bruddrisikoen skyldes konfunderende faktorer som inngår i det å bruke lipidsenkende medikamenter generelt, altså en «sunn-medikamentbrukereffekt».³⁵⁾ To case-kontroll studier støtter dette resultatet.³⁶⁻³⁷⁾

Det kan være flere grunner til at tidligere studier har vist diskrepante resultater når det gjelder statiner og effekt på BMD og bruddrisiko; hvilken type statin som ble brukt, dette spesifikke statinets opptak i bein, hepatisk førstepassasjemetabolisme, statindose og varighet i tid av medikamentbruk. Medikamentdose som har vist en positiv effekt på bein i dyrestudier har vært ti ganger høyere enn statindose som er brukt ved høyt kolesterol hos mennesker.¹²⁾ Statiner gjennomgår hepatisk førstepassasjemetabolisme og det er estimert at kun 5 % av statindosen når det systemiske kretsløp, dette kan bety at kun en liten del av dosen når bein.³⁸⁾ Som tidligere nevnt kan det se ut som de forskjellige statinene har ulikt opptak i beinvev basert på deres vann- og fettløselighet.¹¹⁾ I tillegg kan en mulig effekt av statiner på beinmetabolismen ta over ett år før den blir målbar.³³⁾ Kritikkk mot tidligere studier har vært at de ikke har tatt høyde for kroppsvekt, da det er foreslått at en høyere kroppsvekt fører til økt beinmassetetthet og beskytter mot brudd.³⁹⁾

En styrke ved denne studien er at den er populasjonsbasert med prospektiv design, analysene er kjønnsstratifiserte og justert for en rekke potensielle konfunderende faktorer som sykdommer, andre medisiner og BMD. En begrensning i studien var antall statin-brukere var moderat, og vi manglet opplysninger om varighet av statin-bruk og statin-dose. Det kan tenkes at personer med høyere sosioøkonomisk status lettere blir

satt på statiner enn de med lavere status, noe som kan være assosiert med risiko for brudd.⁸⁾

Konklusjon

Statin-bruk hadde en beskyttende effekt mot nytt brudd, som var uavhengig av mange andre risiko faktorer, hos kvinner og hos menn som hadde hatt brudd. Hos de som ikke hadde hatt brudd tidligere, hadde statin-bruk ingen beskyttende effekt mot brudd hos kvinner, og medførte faktisk økt risiko for brudd hos menn. Vi vet ikke hvorfor statin-bruk medfører økt risiko for å få et brudd for første gang, og redusert risiko for gjentatt brudd, og dette må derfor studeres nærmere for å avklare hva dette kan skyldes.

Referanser

- (1) Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone* 2006;38(2 Suppl 1):S4-S9.
- (2) Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sembo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporos Int* 2000;11(8):669-74.
- (3) Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet* 2002;359(9320):1841-50.
- (4) Jilka RL. Biology of the basic multicellular unit and the pathophysiology of osteoporosis. *Med Pediatr Oncol* 2003;41(3):182-5.
- (5) Seibel MJ, Cooper MS, Zhou H. Glucocorticoid-induced osteoporosis: mechanisms, management, and future perspectives. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1(1):59-70.
- (6) Hatzigeorgiou C, Jackson JL. Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors and osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005;16(8):990-8.
- (7) Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME, Schlegel B, Jick H. Statins and fracture risk. *JAMA* 2001;286(6):669-70.
- (8) Rejnmark L, Olsen ML, Johnsen SP, Vestergaard P, Sorensen HT, Mosekilde L. Hip fracture risk in statin users--a population-based Danish case-control study. *Osteoporos Int* 2004;15(6):452-8.
- (9) 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.
- (10) Wierzbicki AS, Poston R, Ferro A. The lipid and non-lipid effects of statins. *Pharmacol Ther* 2003;99(1):95-112.
- (11) Sugiyama M, Kodama T, Konishi K, Abe K, Asami S, Oikawa S. Compactin and simvastatin, but not pravastatin, induce bone morphogenetic protein-2 in human osteosarcoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;271(3):688-92.

- (12) 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.
- (13) Maeda T, Matsunuma A, Kawane T, Horiuchi N. Simvastatin promotes osteoblast differentiation and mineralization in MC3T3-E1 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;280(3):874-7.
- (14) Ohnaka K, Shimoda S, Nawata H, Shimokawa H, Kaibuchi K, Iwamoto Y, et al. Pitavastatin enhanced BMP-2 and osteocalcin expression by inhibition of Rho-associated kinase in human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;287(2):337-42.
- (15) Rickard DJ, Sullivan TA, Shenker BJ, Leboy PS, Kazhdan I. Induction of rapid osteoblast differentiation in rat bone marrow stromal cell cultures by dexamethasone and BMP-2. *Dev Biol* 1994;161(1):218-28.
- (16) Cao X, Chen D. The BMP signaling and in vivo bone formation. *Gene* 2005;357(1):1-8.
- (17) Maeda T, Kawane T, Horiuchi N. Statins augment vascular endothelial growth factor expression in osteoblastic cells via inhibition of protein prenylation. *Endocrinology* 2003;144(2):681-92.
- (18) Jadhav SB, Jain GK. Statins and osteoporosis: new role for old drugs. *J Pharm Pharmacol* 2006;58(1):3-18.
- (19) Reid IR, Hague W, Emberson J, Baker J, Tonkin A, Hunt D, et al. Effect of pravastatin on frequency of fracture in the LIPID study: secondary analysis of a randomised controlled trial. Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease. *Lancet* 2001;357(9255):509-12.
- (20) Pedersen TR, Kjekshus J. Statin drugs and the risk of fracture. 4S Study Group. *JAMA* 2000;284(15):1921-2.
- (21) Toh S, Hernandez-Diaz S. Statins and fracture risk. A systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16(6):627-40.

- (22) Edwards CJ, Hart DJ, Spector TD. Oral statins and increased bone-mineral density in postmenopausal women. *Lancet* 2000;355(9222):2218-9.
- (23) Wada Y, Nakamura Y, Koshiyama H. Lack of positive correlation between statin use and bone mineral density in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2000;160(18):2865.
- (24) Bjarnason NH, Riis BJ, Christiansen C. The effect of fluvastatin on parameters of bone remodeling. *Osteoporos Int* 2001;12(5):380-4.
- (25) 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.
- (26) Pasco JA, Kotowicz MA, Henry MJ, Sanders KM, Nicholson GC. Statin use, bone mineral density, and fracture risk: Geelong Osteoporosis Study. *Arch Intern Med* 2002;162(5):537-40.
- (27) Gotoh M, Mizuno K, Ono Y, Takahashi M. Fluvastatin increases bone mineral density in postmenopausal women. *Fukushima J Med Sci* 2011;57(1):19-27.
- (28) Jacobsen BK, Eggen AE, Mathiesen EB, Wilsgaard T, Njølstad I. Cohort profile: the Tromso Study. *Int J Epidemiol* 2012;41(4):961-7.
- (29) Horiuchi N, Maeda T. Statins and bone metabolism. *Oral Dis* 2006;12(2):85-101.
- (30) Emaus N, Omsland TK, Ahmed LA, Grimnes G, Sneve M, Berntsen GK. Bone mineral density at the hip in Norwegian women and men--prevalence of osteoporosis depends on chosen references: the Tromsø Study. *Eur J Epidemiol*. 2009;24(6):321-8.
- (31) Braekkan SK, Hald EM, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, Rosendaal FR, et al. Competing risk of atherosclerotic risk factors for arterial and venous thrombosis in a general population: the Tromso study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32(2):487-91.

- (32) Joakimsen RM, Fønnebø V, Sjøgaard AJ, Tollan A, Størmer J, Magnus JH. The Tromso study: registration of fractures, how good are self-reports, a computerized radiographic register and a discharge register? *Osteoporos Int* 2001;12(12):1001-5.
- (33) 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.
- (34) Scranton RE, Young M, Lawler E, Solomon D, Gagnon D, Gaziano JM. Statin use and fracture risk: study of a US veterans population. *Arch Intern Med* 2005;165(17):2007-12.
- (35) Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Lipid-lowering agents and the risk of hip fracture in a Medicaid population. *Inj Prev* 2002;8(4):276-9.
- (36) Wang PS, Solomon DH, Mogun H, Avorn J. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA* 2000;283(24):3211-6.
- (37) Chan KA, Andrade SE, Boles M, Buist DS, Chase GA, Donahue JG, et al. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women. *Lancet* 2000;355(9222):2185-8.
- (38) Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(5):343-70.
- (39) Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995;332(12):767-73.

Tabell 1: Baseline karakteristika hos kvinner og menn som bruker og ikke-bruker statiner.

Baseline karakteristika	Menn		Kvinner	
	Statinbruk		Statinbruk	
	Nei	Ja	Nei	Ja
N	1628	313	2369	302
Alder (år)	65,3 ± 5,0	65,5 ± 5,1	64,2 ± 5,4	65,9 ± 5,0*
BMI (kg/m ²)	26,9 ± 3,5	28,1 ± 3,5*	26,9 ± 4,8	28,3 ± 4,9*
Høyde (cm)	175 ± 6,6	174 ± 6,5**	162 ± 6,1	160 ± 5,8*
Vekt (kg)	82,0 ± 12,3	85,1 ± 12,5*	70,1 ± 12,9	72,3 ± 13,0**
Røyking, <i>n</i> (%)	470 (28,9)	60 (19,2)*	619 (26,1)	76 (25,2)
Fysisk aktivitets skår	4,1 ± 2,5	3,9 ± 2,5**	3,5 ± 2,2	3,2 ± 2,2
Dårlig selvopplevd helse, <i>n</i> (%)	548 (34,2)	151 (48,6)*	1019 (43,9)	169 (57,7)*
Hjerteinfarkt, <i>n</i> (%)	91 (5,6)	142 (46,4)*	29 (1,3)	57 (19,9)*
Angina pectoris, <i>n</i> (%)	100 (6,2)	143 (47,4)*	84 (3,7)	92 (32,2)*
Slag, <i>n</i> (%)	59 (3,7)	32 (10,7)*	63 (2,8)	22 (7,9)*
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	60 (3,7)	32 (10,6)*	70 (3,0)	27 (9,4)*
Medikamenter/tilskudd				
Insulin, <i>n</i> (%)	23 (1,4)	12 (3,8)**	27 (1,1)	9 (3,0)**
Smertestillende, <i>n</i> (%)	180 (11,1)	20 (6,4)**	546 (23,1)	78 (25,8)
Calcium/vitamin D, <i>n</i> (%)	308 (18,9)	39 (12,5)**	824 (34,8)	86 (28,5)**
Bisfonater, <i>n</i> (%)	27 (1,7)	2 (0,6)	173 (7,3)	15 (5,0)
Kortikosteroider, <i>n</i> (%)	33 (2,0)	4 (1,3)	39 (1,7)	7 (2,2)
Østrogen (HRT), <i>n</i> (%)			442 (18,7)	42 (13,9)**
Kolesterol (mmol/L)	6,27 (1,07)	5,20 (1,09)*	6,68 (1,10)	5,67 (1,08)*
Triglyserider (mmol/L)	1,63 (0,98)	1,47 (0,78)	1,47 (0,78)	1,65 (0,93)*
HDL(mmol/L)	1,38 (0,38)	1,60 (0,41)*	1,60 (0,41)	1,52 (0,40)*
Beinmasse tetthet				
Total hofte (g/cm ²)	1,02 ± 0,14	1,02 ± 0,14	0,90 ± 0,14	0,92 ± 0,13
Femoral hals (g/cm ²)	0,93 ± 0,13	0,93 ± 0,13	0,84 ± 0,12	0,84 ± 0,11
Ann med tidligere brudd, <i>n</i> (%)	353 (21,7)	62 (19,8)	668 (28,2)	93 (30,8)
Antall med nytt brudd, <i>n</i> (%)	112 (6,9)	27 (8,6)	428 (18,1)	50 (16,6)
Brudd insidens per 1000 personår	9,4	11,8	25,5	22,9
med (95% KI)	(7,8-11,3)	(8,1-17,2)	(23,2-28,1)	(17,4-30,2)

* $p < 0,001$, ** $p < 0,05$, t-test for kontinuerlige variabler og chi-kvadrat test for kategoriske variabler

Verdier angitt i tabellen er gjennomsnitt ± standardavvik (SD), antall *n* (%).

En fysisk aktivitet skår ble beregnet, hvor antall timer per uke med moderat og hard fysisk aktivitet ble summert, og hard aktivitet ble gitt dobbel vekt: score = moderat + 2 hard

Tabell 2: Antall individer etter statinbruk status og uten og med historie med tidligere brudd.

	Alle individer		Individer uten tidligere brudd		Individer med tidligere brudd	
	N	Antall brudd	N	Antall brudd	N	Antall brudd
Menn						
Totalt	1941	139	1526	99	415	40
Statin	313	27 (8,6 %)	251	23 (9,2 %)	62	4 (6,5 %)
Ikke-statin	1628	112 (6,9 %)	1275	76 (6,0 %)	353	36 (10,2 %)
Antall inkludert i Cox modeller (<i>menn med valid beinmassetthetsmåling av hofte</i>)						
Totalt	1475	104	1163	74	312	30
Statin	252	20 (7,9 %)	209	19 (9,1 %)	43	1 (2,3 %)
Ikke-statin	1223	84 (6,9 %)	954	55 (5,8 %)	269	29 (10,8 %)
Kvinner						
Totalt	2671	478	1910	284	761	194
Statin	302	50 (16,6 %)	209	35 (16,8 %)	93	15 (16,1 %) ^a
Ikke-statin	2369	428 (18,1 %)	1701	249 (14,6 %)	668	179 (26,8 %) ^a
Antall inkludert i Cox modeller (<i>kvinner med valid beinmassetthetsmåling av hofte</i>)						
Totalt	2299	422	1649	249	650	173
Statin	252	43 (17,1 %)	176	30 (17,1 %)	76	13 (17,1 %)
Ikke-statin	2047	379 (18,5 %)	1473	219 (14,9 %)	574	160 (27,9 %)

^a Chi-kvadrat test for forskjeller mellom gruppene; p=0,03

Tabell 3: Hazard ratios (HRs) for ikke - vertebrale brudd assosiert med statin-bruk hos kvinner og menn i alder 55-74 år **med** tidligere brudd. Tromsø-undersøkelsen.

	Kvinner			Menn		
	N	Fx.	HR (95% KI)	N	Fx.	HR (95% KI)
Modell 1	761	194	0,52 (0,31-0,88)	415	40	0,62 (0,22-1,73)
Modell 2	650	173	0,56 (0,32-0,98)	310	30	0,16 (0,02-1,21)
Modell 3	650	173	0,54 (0,30-0,97)	310	30	0,11 (0,01-0,83)
Modell 4	591	154	0,64 (0,35-1,17)	302	30	0,08 (0,01-0,66)

N: totalt antall individer i modellen.

Fx.: totalt antall individer med brudd.

Modell 1: justert for alder.

Modell 2: justert for alder, vekt, høyde, beinmineraltetthet (BMD) i lårhalsen.

Modell 3: ytterligere justert for selv-rapportert sykdom (myokard infarkt, angina pectoris, astma, diabetes mellitus og kreft), og østrogenbehandling (HRT) hos kvinner).

Modell 4: ytterligere justert for røyking, fysisk aktivitet, systolisk blodtrykk, serum kolesterol, bruk av osteoporose medisin og peroral kortikosteroider.

Tabell 4: Hazard ratios (HRs) for ikke-vertebrale brudd assosiert med statin-bruk hos kvinner og menn i alder 55-74 år **uten** tidligere brudd. Tromsø-undersøkelsen.

	Kvinner			Menn		
	N	Fx.	HR (95% KI)	N	Fx.	HR (95% KI)
Modell 1	1910	284	1,08 (0,75-1,53)	1526	99	1,56 (0,98-2,48)
Modell 2	1639	248	1,19 (0,81-1,75)	1159	74	1,73 (1,02-2,93)
Modell 3	1631	248	1,19 (0,80-1,77)	1159	74	2,20 (1,20-4,03)
Modell 4	1498	229	1,15 (0,74-1,79)	1116	72	2,06 (1,07-3,96)

N: totalt antall individer i modellen.

Fx.: totalt antall individer med brudd.

Modell 1: justert for alder.

Modell 2: justert for alder, vekt, høyde, beinmineraltetthet (BMD) i lårhalsen.

Modell 3: ytterligere justert for selv-rapportert sykdom (myokard infarkt, angina pectoris, astma, diabetes mellitus og kreft), og østrogenbehandling (HRT) hos kvinner).

Modell 4: ytterligere justert for røyking, fysisk aktivitet, systolisk blodtrykk, serum kolesterol, bruk av osteoporose medisin og peroral kortikosteroider.