

Statiny a onemocnění COVID-19: Jsou si lhostejní?

Statins and COVID-19: Are they each other indifferent?

Jaroslav A. Hubáček^{1,2}

¹Centrum experimentální medicíny, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

²III. interní klinika – endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

✉ Ing. Jaroslav Hubáček, CSc., DSc. | jahb@ikem.cz | www.ikem.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 13. 8. 2021

Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 23. 8. 2021

Abstrakt

Onemocnění COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) způsobené koronavirovou infekcí SARS-CoV-2 se velmi rychle rozšířilo po celém světě. Přes relativně nízkou mortalitu je pro svou nakažlivost spojováno s přibližně 4 miliony úmrtí. Jakákoli intervence, ať již profylaktická, nebo symptomatická, je intenzivně zkoumána. SARS-CoV-2 vstupuje do buněk dvěma cestami, a to buď přes ACE2-receptor, nebo skrze lipidové rafty. Funkce obojího může být ovlivněna statiny, léky první volby na snížení hladin plazmatického cholesterolu. Protože již probíhající léčba statiny snižuje hladiny cholesterolu i v buněčných membránách a lipidových raftech (jejich správná funkce je na dostupnosti cholesterolu závislá) teoretizuje se, že statiny představují jednu z možností prevence onemocnění COVID-19. Na druhou stranu experimentální studie ukázaly, že statiny zvyšují koncentraci ACE2-receptorů. Cestu viru do buněk touto branou by tedy mohly spíše otevírat. Observační studie přinesly značně heterogenní výsledky i proto, že jedinci užívající statiny jsou obvykle starší a polymorbidní, a není tedy jednoduché separovat vliv všech faktorů. Nejrozsáhlejší metaanalýza shrnující výsledky sledování téměř 12 000 000 jedinců však nenalezla významný efekt ani na jeden z analyzovaných parametrů – riziko onemocnění, jeho závažnost nebo mortalitu. Je však možné, že některé skupiny (např. diabetici) by mohly z probíhající léčby statiny profitovat.

Klíčová slova: COVID-19 – cholesterol – statiny

Abstract

COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) caused by the coronavirus SARS-CoV-2 infection has spread rapidly worldwide and, despite its relatively low mortality, is responsible for about 4 million deaths so far due to its high infectivity. Several interventions, whether prophylactic or symptomatic, are being retrospectively investigated. SARS-CoV-2 enters cells using two pathways, either through the ACE2 receptor or through lipid rafts. The function of both can be influenced by statins, first choice drugs to lower plasma cholesterol levels. Because ongoing statin therapy lowers not only plasma cholesterol, but also cholesterol levels in cell membranes and lipid rafts (their proper function depends on cholesterol availability) as well, statin therapy is discussed as COVID-19 treatment option. In opposite, however, experimental studies have shown that statins increase the concentration of ACE2 receptors – thus, statins could have also potential to facilitate virus entry into cells. Observational studies have not reached a clear conclusion either, mainly because statin treated individuals are usually older and polymorbid and it is not easy to separate the effects of all confounding factors. However, the largest meta-analysis (almost 12 000 000 subjects included) performed so far, has not associated statins with lower risk of disease, disease severity or mortality. Still, it is possible, that in some subgroups of patients (especially diabetics) concomitant use of statins could be profitable.

Keywords: COVID-19 – cholesterol – statins

Úvod

Infekce RNA-koronavirem 2 (SARS-CoV-2) způsobuje akutní respirační syndrom spojený s pneumonií a známý jako COVID-19 (COrona Virus Disease 2019) [1]. Onemocnění bylo poprvé roz-

poznáno v čínském městě Wu-chan v prosinci 2019 a následně se během několika měsíců rozšířilo po celém světě a způsobilo globální pandemii [2] s miliony úmrtí. V porovnání s předešlými koronavirovými infekcemi tohoto tisíci-

letí, konkrétně MERS (Middle East Respiratory Syndrome) a SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome), je úmrtnost na/s COVID-19 relativně nízká, nemoc je však řádově nakažlivější [3].

Velice rychle bylo zjištěno, že častěji onemocní na COVID-19 muži, že vyšší věk, obezita, diabetes (všechny typy) a také příslušnost k negroidní nebo hispánské populaci jsou další faktory spojené se zvýšeným rizikem morbidity a mortality na COVID-19, a naopak, kuřáci mají riziko onemocnění a následných komplikací nižší [4–8].

Observační studie naznačily i to, že některé běžně užívané léky, např. ACE-inhibitory, mohou působit protektivně, a naopak již probíhající léčba např. hydroxychlorochinem by mohla být riziková [8]. Je třeba zdůraznit, že to vše platí pro již probíhající dlouhodobou léčbu, tedy před prvními příznaky infekce SARS-CoV-2.

Do popředí zájmu se tak dostaly i nejpředepisovanější léky současnosti – statiny, inhibitory HMGCoA-reduktázy používané primárně ke snižování plazmatických hladin cholesterolu. Cholesterol je základní lipidovou složkou všech buněčných membrán, v nichž má úlohu jak strukturální, tak transportní a signalizační [9].

Vstup infekce SARS-CoV-2 do buněk

Virové částice vstupují do buňky primárně dvěma způsoby [10]. První možností je vstup přes tzv. „lipidové rafty“, druhou možností pak vstup zprostředkovaný ACE2 receptorem.

Lipidové rafty [11] jsou miniaturní domény, lokalizované v cytoplazmatické membráně, tvořené hlavně proteiny, glykosfingolipidy a cholesterolem. V membráně se víceméně volně pohybují, mohou se ale shlukovat a jejich komplexy/oligomery pak slouží jako důležité transportní jednotky buněk. Raftů je na buňkách ohromné množství – odhaduje se, že až polovina buněčného povrchu je tvořena právě jimi. Jejich základní charakteristikou je, že jsou oproti okolní buněčné membráně značně obohaceny o glykosfingolipidy, ale především o cholesterol (až na 5násobek koncentrace). Cholesterol má v lipidových raftech důležitou strukturální a stabilizační funkci.

Experimentální studie ukázaly, že deplece cholesterolu má na funkci raftu výrazný vliv – může dojít k disociaci molekul v raftech a k ovlivnění jejich funkce, vedoucí potenciálně až k jejich nefunkčnosti. Nedostatek cholesterolu tak stěžuje vstup koronaviřů do buňky a zpomaluje uvolňování nově vytvořených virových partikulí. Toto platí ale pouze v případě, že deplece cholesterolu předchází prvnímu kontaktu buněk s virem [12].

Další branou pro vstup koronaviřů do buněk je pak ACE2 (metalokarboxyl peptidáza angiotenzin receptor 2) [13]. ACE2 je lokalizován v buněčných membránách a po interakci s S proteinem viru jim umožňuje vstup do buněk. V případě vniknutí COVID-19 do buňky obě tyto cesty kooperují – ACE2 se stává součástí lipidových raftů [14].

Statiny mohou potenciálně ovlivnit obě tyto cesty – snížením cholesterolu v lipidových raftech a jejich destabilizací

znesnadňují vstup viru do buňky. Co se týká vstupu prostřednictvím ACE2, závěry experimentálních studií nejsou jednoznačné – některé poukazují na nárůst, některé na pokles exprese ACE2 po administraci statinů [14,15,16]. Pokud by docházelo ke zvyšování koncentrace ACE2, potenciální vstup virových částic do buněk by naopak statiny mohly usnadnit.

Observační pozorování vztahu mezi statiny a onemocněním COVID-19

Observačních studií sledujících probíhající léčbu statiny u pacientů hospitalizovaných s onemocněním COVID-19 byla publikována celá řada (zhruba stejné množství jako článků názorových a komentářů na toto téma). Škála získaných výsledků je ovšem velice rozmanitá, ovlivněná řadou doprovodných rizikových faktorů, velice rozmanitými protokoly i značně heterogenní statistickou analýzou. I výběr zahrnutých pacientů je široký, od pozitivních, ale bezpříznakových pacientů přes pacienty příznakové, vyžadující hospitalizaci s různými typy podpor až po zemřelé s/na COVID-19.

Plazmatická koncentrace cholesterolu, podobně jako u jiných infekčních nemocí, je u pacientů s COVID-19 nižší než u kontrol [17,18].

Patrně první rozsáhlejší studií, zmiňující vztah statinů k COVID-19 byla studie britská [4]. Autoři, mimo jiné, dospěli k závěru, že jedinci užívající statiny mají nižší riziko nákazy infekcí SARS-Cov-2. Podle tohoto pozorování však zároveň platí, že pokud jedinec léčený statiny onemocní, má vyšší pravděpodobnost hospitalizace a těžší průběh onemocnění COVID-19.

Několik studií, např. francouzská [19] a italská [20] nalezlo spojitost mezi probíhající léčbou statiny a zvýšeným rizikem těžkého průběhu nebo úmrtí na COVID-19.

Studie z jedné Newyorské nemocnice [21] naopak nalezla protektivní vztah mezi léčbou statiny a úmrtností během hospitalizace; tento protektivní vztah platil však pouze pro diabetiky, nikoli pro nediabetiky. V porovnání s výše zmíněnými, disponovala tato studie daty především od hispánců a černochů. I další studie, poukazující na protektivní účinek statinů u pacientů s COVID-19 byly podobně multietnické s minoritním zastoupením bělošského etnika, např. Gupta et al [22], a bohužel neanalyzovaly jednotlivá etnika individuálně, ale výsledky jsou, v lepším případě, prezentovány po adjustaci.

Výsledky španělské studie poukázaly [23] na fakt, že přerušení léčby statiny u pacientů s COVID-19 zvýší nejen riziko úmrtí během jejich hospitalizace, ale i riziko renálního selhání nebo septického stavu.

Podobných studií s více, či méně kontroverzními a nejednotnými výsledky byla publikována celá řada, a není tedy divu, že se rychle vynořily i metaanalýzy na toto téma.

Metaanalýzy vztahu mezi statiny a onemocněním COVID-19

Dostupná data vztahu mezi užíváním statinů a nákazou a průběhem onemocnění COVID-19 byla shrnuta a reanalyzována

v několika metaanalýzách [např. 24–26]. Závěry především těch menších z nich je však třeba přijímat s určitou rezervou, protože např. některé studie poukazující na potenciální negativní vztah mezi statiny a COVID-19 [4,19] v nich nejsou zahrnuty vůbec a řada zahrnutých studií se pochopitelně vyskytuje v několika metaanalýzách současně. Někteří autoři [24] správně poukazují i na existující publikační „bias“ naznačující, že studie správně upozorňující na žádný vliv/nevýhodnost léčby statiny u pacientů s COVID-19 publikovány nebyly.

Určitě nebude vzhledem k této skutečnosti na škodu popominout metaanalýzy, které zahrnují pouze jednotky studií a podrobně se podívat na největší z nich **Statin and outcomes of coronavirus disease 2019** autorů Hariyanta a Kurniawana [27]. Ta zahrnuje výsledky 35 studií a analyzovala téměř 12 milionů jedinců. I když se nejedná o studie randomizované (ale není příliš pravděpodobné, že by tyto byly provedeny), její výsledky lze tedy považovat za přesvědčivé a za dostatečný průkaz/vyvrácení spojitosti mezi sledovanými parametry (tab).

Bohužel, tato studie nenalezla nic zaznamenaníhodného – žádný významný profit z léčby statiny nalezen nebyl. Již probíhající léčba statiny nebyla nijak spojena s rizikem nákazy SARS-CoV-2, s těžkým průběhem onemocnění a ani s mortalitou u jedinců s COVID-19. Ani souhrnná analýza všech pozitivně testovaných, bez ohledu na průběh onemocnění, neměla nižší prevalenci COVID-19 při probíhající léčbě statiny v porovnání s neléčenými.

Závěr

Akutní zájem o onemocnění COVID-19 vyvolal až nezdravou inflaci v publikování epidemiologických výsledků s využitím i velmi nízkých počtů jedinců. Je pravděpodobné, že některé studie a metaanalýzy vybíraly zpracované jedince účelově a jsou doprovázeny poměrně divokými a kostrbatými teoriemi.

Poslední nejrozsáhlejší analýzy ukazují, že žádný zásadní vliv léčby statiny na riziko nebo průběh onemocnění COVID-19 neexistuje.

Důležité je zmínit, že není vhodné léčbu statiny v průběhu nemoci přerušovat, protože jedinci s infekcí SARS-CoV-2 často umírají právě na kardiovaskulární komplikace. Některé studie [20,28] pak naznačují, že určité skupiny jedinců (např. s diabetem, je možné že i neevropská etnika) by mohly z léčby

statiny profitovat. Diabetici by ho ovšem měli mít v pre-skripci bez ohledu na tuto možnost.

Autor je podporován projekty MZ ČR – RVO (Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001) a grantem programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NU21-01-00146. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

Literatura

1. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020; 5(4): 536–544. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1038/s41564-020-0695-z>.
2. Liu YC, Kuo RL, Shih SR. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J* 2020; 43(4): 328–333. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1016/j.bj.2020.04.007>.
3. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O et al. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clin Microbiol Infect* 2020; 26(6): 729–734. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1016/j.cmi.2020.03.026>.
4. Hippisley-Cox J, Young D, Coupland C et al. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: cohort study including 8.3 million people. *Heart* 2020; 106(19): 1503–1511. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1136/heartjnl-2020-317393>.
5. Purohit B, Panda AK. Smoking habits correlate with the defense against SARS-CoV-2 infection in the Indian population. *Hum Cell* 2021; 34(4): 1282–1284. Dostupné z DOI: Dostupné z DOI: <http://doi 10.1007/s13577-021-00552-w>.
6. Lassale C, Gaye B, Hamer M et al. Ethnic disparities in hospitalisation for COVID-19 in England: The role of socioeconomic factors, mental health, and inflammatory and pro-inflammatory factors in a community-based cohort study. *Brain Behav Immun* 2020; 88: 44–49. Dostupné z DOI: Dostupné z DOI: <http://doi 10.1016/j.bbi.2020.05.074>.
7. Hastie CE, Mackay DF, Ho F et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14(4): 561–565. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1016/j.dsx.2020.04.050>. Erratum in: *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14(5): 1315–1316.
8. Rosenthal N, Cao Z, Gundrum J et al. Risk factors associated with in-hospital mortality in a US national sample of patients with COVID-19. *JAMA Netw Open* 2020; 3(12): e2029058. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1001/jamanetworkopen.2020.29058>. Erratum in: *JAMA Netw Open* 2021; 4(1): e2036103.
9. Schade DS, Shey L, Eaton RP. Cholesterol review: A metabolically important molecule. *Endocr Pract* 2020; 26(12): 1514–1523. Dostupné z DOI: <http://doi 10.4158/EP-2020-0347>.
10. Kočar E, Režen T, Rozman D. Cholesterol, lipoproteins, and COVID-19: Basic concepts and clinical applications. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2021; 1866(2): 158849. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1016/j.bbalip.2020.158849>.

Tab | Shrnutí výsledků nejrozsáhlejší metaanalýzy zabývající se vztahem mezi užíváním statinů a náklazou a průběhem onemocnění COVID-19 [26]

riziko	počet studií	počet jedinců	OR (95% CI)
onemocnění COVID-19	8	8 727 621	1,09 (0,58–2,03)
těžkého průběhu COVID-19	15	8 355 534	1,07 (0,86–1,33)
úmrť na COVID-19	23	3 216 834	1,04 (0,84–1,29)
celkem (COVID-19-pozitivní)	35	11 930 583	1,08 (0,86–1,35)

OR < 1,00 favorizuje statiny jako protektivní faktor.

Kategorie „celkem“ není prostým součtem výše zmíněných, protože některé studie analyzovaly více proměnných.

11. Simons K, Ehehalt R. Cholesterol, lipid rafts, and disease. *J Clin Invest* 2002; 110(5): 597–603. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1172/JCI16390>>.
12. Li GM, Li YG, Yamate M et al. Lipid rafts play an important role in the early stage of severe acute respiratory syndrome-coronavirus life cycle. *Microbes Infect* 2007; 9(1): 96–102. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1016/j.micinf.2006.10.015>>.
13. Scialo F, Daniele A, Amato F et al. ACE2: the major cell entry receptor for SARS-CoV-2. *Lung* 2020; 198(6): 867–877. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1007/s00408-020-00408-4>>.
14. Wang H, Yuan Z, Pavel MA et al. The role of high cholesterol in age-related COVID-19 lethality. *Biorxiv* 2021. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1101/2020.05.09.086249>>.
15. Tikoo K, Patel G, Kumar S et al. Tissue specific up regulation of ACE2 in rabbit model of atherosclerosis by atorvastatin: role of epigenetic histone modifications. *Biochem Pharmacol* 2015; 93(3): 343–51. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.11.013>>.
16. Li YH, Wang QX, Zhou JW et al. Effects of rosuvastatin on expression of angiotensin-converting enzyme 2 after vascular balloon injury in rats. *J Geriatr Cardiol* 2013; 10(2): 151–158. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.3969/j.issn.1671-5411.2013.02.009>>.
17. Wei X, Zeng W, Su J et al. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *J Clin Lipidol* 2020; 14(3): 297–304. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.04.008>>.
18. Fan J, Wang H, Ye G et al. Low-density lipoprotein is a potential predictor of poor prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *Metabolism* 2020; 107: 154243. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154243>>.
19. Cariou B, Goronflot T, Rimbert A et al. Routine use of statins and increased COVID-19 related mortality in inpatients with type 2 diabetes: Results from the CORONADO study. *Diabetes Metab* 2021; 47(2): 101202. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.10.001>>.
20. Mitacchione G, Schiavone M, Curnis A et al. Impact of prior statin use on clinical outcomes in COVID-19 patients: data from tertiary referral hospitals during COVID-19 pandemic in Italy. *J Clin Lipidol* 2021; 15(1): 68–78. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.12.008>>.
21. Saeed O, Castagna F, Agalliu I et al. Statin use and in-hospital mortality in patients with diabetes mellitus and COVID-19. *J Am Heart Assoc* 2020; 9(24): e018475. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1161/JAHA.120.018475>>.
22. Gupta A, Madhavan MV, Poterucha TJ et al. Association between antecedent statin use and decreased mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Nat Commun* 2021; 12(1): 1325. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1038/s41467-021-21553-1>>.
23. Torres-Peña JD, Pérez-Belmonte LM, Fuentes-Jiménez F et al. Prior treatment with statins is associated with improved outcomes of patients with COVID-19: Data from the SEMI-COVID-19 Registry. *Drugs* 2021; 81: 685–695. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1007/s40265-021-01498-x>>.
24. Zein AFMZ, Sulistiyana CS, Khasanah U et al. Statin and mortality in COVID-19: a systematic review and meta-analysis of pooled adjusted effect estimates from propensity-matched cohorts. *Postgrad Med J* 2021; postgradmedj-2021-140409. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1136/postgradmedj-2021-140409>>.
25. Kow CS, Hasan SS. Meta-analysis of effect of statins in patients with COVID-19. *Am J Cardiol* 2020; 134: 153–155. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.08.004>>.
26. Chow R, Im J, Chiu N et al. The protective association between statins use and adverse outcomes among COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021; 16(6): e0253576. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1371/journal.pone.0253576>>.
27. Hariyanto TI, Kurniawan A. Statin and outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2021; 31(6): 1662–1670. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.02.020>>.
28. Holman N, Knighton P, Kar P et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8(10): 823–833. Dostupné z DOI: <[http://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30271-0](http://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30271-0)>.