

Administration of Atorvastatin Might Disrupt the Metabolic Behaviour of Estradiol

Ya-Xin YIN, Run-Mei LIU, Mo-Li GU, Xia Yan-LI, Hong-Xia ZHAI, Liang LI,
Jin-Jin ZHANG, Hai-Wei CHEN, Lei WANG, Zhi-Kun ZHAO, Na LI, & Yun-Feng XIA*

First Affiliated Hospital of General Hospital of PLA, Fu Chen Road No. 51,
Haidian District, Beijing 100048, China

SUMMARY. Atorvastatin, sold under the trade name Lipitor by Pfizer, has been widely utilized to treat dyslipidemia and cardiovascular disease. Given that atorvastatin is speculated to induce the adverse effects (e.g., rhabdomyolysis, Elevation of alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST), etc.), the present study aims to predict the potential adverse effects through affecting the metabolism of estradiol. *In vitro* human liver microsomes (HLMs) incubation system was used to form estradiol-3-glucuronide, and various concentrations of atorvastatin were added to evaluate the inhibition potential towards the estradiol-3-glucuronidation. The results showed that atorvastatin strongly inhibited the metabolism of estradiol at 100 μM of atorvastatin. Furthermore, various concentrations of atorvastatin and estradiol were used to determine the IC_{50} values at different concentrations of estradiol. The IC_{50} values were calculated to be 38.5, 30.5, 25.5, and 39.2 μM at 1, 4, 8, and 10 μM of estradiol. All these results indicated that the possible disruption of atorvastatin towards the homeostasis of estradiol might be a possible mechanism for adverse effects of atorvastatin.

RESUMEN. La atorvastatina, que se comercializa bajo el nombre de Lipitor (Pfizer), ha sido ampliamente utilizada para el tratamiento de la dislipidemia y la enfermedad cardiovascular. Dado que la atorvastatina podría inducir efectos adversos (por ejemplo rabdomiolisis, elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) y la aspartato transaminasa (AST), etc.), el presente estudio tiene como objetivo predecir los efectos adversos potenciales a través de afectar al metabolismo del estradiol. Se utilizó un sistema de incubación de microsomas de hígado humano *in vitro* para formar el estradiol-3-glucuronido y se añadieron diversas concentraciones de atorvastatina para evaluar el potencial de inhibición hacia la estradiol-3-glucuronidación. Los resultados mostraron que atorvastatina 100 μM inhibió fuertemente el metabolismo del estradiol. Además se utilizaron diversas concentraciones de atorvastatina y estradiol para determinar los valores de CI_{50} a diferentes concentraciones de estradiol. Los valores de CI_{50} calculados fueron de 38,5, 30,5, 25,5 y 39,2 μM , con 1, 4, 8, y 10 μM de estradiol. Estos resultados indican la posible interrupción de atorvastatina en la homeostasis de estradiol como posible mecanismo para explicar los efectos adversos de la atorvastatina.

KEY WORDS: Atorvastatin, Estradiol, Metabolic behavior.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: Yunfengxiabeijing@163.com