

Statíny a diabetes

J. Murín

Súhrn

Statíny patria dnes k významným a často používaným liekom u pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami. Nedávno niektoré veľké klinické štúdie so statínami a ich metaanalýzy preukázali „prodiabetogénny“ efekt statínov. Rozboru týchto štúdií sa venuje táto práca. Ak u pacientov s kardiovaskulárnym ochorením indikujeme liečbu statínom, tak je potrebné u konkrétneho jedinca zohľadniť jeho risk/benefit pomer nielen z hľadiska očakávaného kardiovaskulárneho prínosu, ale i z hľadiska rizika možného vzniku diabetu. Ale stále dnes prevláda kardiovaskulárny benefit nad prodiabetogénnym vplyvom statínov.

Kľúčové slová

statín – kardiovaskulárne ochorenia – diabetes mellitus

Summary

Statins and diabetes. Statins are now frequently used to treat cardiovascular diseases. Recent large clinical studies and their meta-analyses have shown diabetogenic effect of statins. The present paper reviews these studies. A risk-benefit ratio with respect to expected cardiovascular benefit as well as with respect to potential development of diabetes has to be evaluated in patients with cardiovascular disease indicated for treatment with statins. Nevertheless, cardiovascular benefit continues to outweigh diabetogenic effects of statins.

Keywords

statín – cardiovascular diseases – diabetes mellitus

ÚVOD

V oblasti liečby kardiovaskulárnych (KV) ochorení, hlavne ischemickej choroby srdca, patria statíny k významným a často užívaným liečivám – sú účinné v ovplyvnení, t.j. v redukcii KV príhod a pokladajú sa za lieky bezpečné [1,2]. Nedávno v šiestich veľkých klinických štúdiách (randomizovaných a placebo kontrolovaných) naznačili niektorí autori, že liečba statínmi môže viesť k diabetu [3–8]. Keďže diabetes je dnes vážne ochorenie a jeho výskyt stúpa, tak je treba mať v oblasti vzťahu „statíny-diabetes“ jasno. O to sa pokúšajú isté analýzy popredných autorov, ktorí pracujú v oblasti klinického výskumu a v oblasti výskumu statínov. Pozrime sa, čo tieto analýzy priniesli.

ANALÝZY/METAANALÝZY VZŤAHU LIEČBY STATÍNMI SO VZNIKOM DIABETU

Metaanalýza Sattara et al [9] zohľadnila klinické statínové štúdie v databázach Medline, Embase a Cochrane central register v obdobiach 1994 – 2009.

Do analýzy autori zahrnuli len štúdie s viac ako 1 000 pacientami a s trvaním sledovania minimálne viac ako jeden rok. Nezaradili sem štúdie s orgánovými transplantáciami a s hemodialýzou. Zohľadnili heterogenitu štúdií navzájom a štatistickou analýzou (I^2 štatistika) kalkulovali riziko vzniku diabetu u zaradených pacientov. Identifikovali spolu 13 klinických štúdií (v nich bolo 91 140 zaradených nediabetikov, u 4 278 osôb sa vyvinul diabetes: u 2 226 osôb na liečbe statínmi a u 2 052 bez tejto liečby) s priemerným trvaním sledovania pacientov štyri roky. Liečba statínmi „viedla“ k 9% vzostupu rizika vzniku diabetu (relatívne riziko [RR]; 1,09 a štatisticky významné) alebo inak vyjadrené – „vznik jedného diabetika na 255 nediabetikov liečených statínmi štyri roky“. Nebol rozdiel v použitom type statínu (lipofilné statíny mali RR 1,10 a hydrofilné mali RR 1,08). Heterogenita štúdií bola nízka. Pri regresnej analýze viacerých charakteristík pacientov preukázali, že riziko vzniku diabetu bolo vyššie u starších osôb, ale nerozhodovala ani

hmotnosť, ani zmena LDL-Ch v sére pri statínovej liečbe.

Analýza štúdie [11] „The Women’s Health Initiative“ (WHI štúdia: 153 840 postmenopauzálnych žien, 50 – 79-ročných, 40 centier v USA, obdobie náboru osôb v rokoch 1993 – 1998, táto analýza je po rok 2005; autori pristúpili k modelovaniu prostredníctvom tzv. Cox proportional hazards, kde zohľadnili i podskupiny pacientov): 10 242 prípadov pacientov s novozisteným diabetom, užívanie statínov pri vstupe do štúdie a časovo aj ďalej – išlo s RR 1,48 rizikom vzniku diabetu, a to aj po zohľadnení možných kofaktorov (multivariátna analýza). Nebol rozdiel, aký bol použitý statín v tomto „prodiabetogénnom“ efekte (7 % žien pri vstupe do štúdie užívalo statíny: a z nich 30 % užívalo simvastatín, 27 % lovastatín, 22 % pravastatín, 12,5 % fluvastatín a 8 % atorvastatín). Zohľadnenie charakteristík pacientov:

a) **rasa** – riziko vzniku diabetu pri statínovej liečbe je zvýšené o 49 % u belošíek, ale až o 78 % u Aziatiek,

b) u osôb s nízkym BMI (< 25) je riziko vzniku diabetu vyššie (a asi to súvisí s hormonálnym statusom žien podľa BMI?).

Metaanalýza Preissa et al [12] (použili podobný prístup ako metanalýza Sattara et al, už predtým uvedená) sa týkala piatich klinických štúdií (32 752 pacientov bez diabetu pri vstupe do štúdie), išlo tu o porovnanie vyššej dávky a nízkej/strednej dávky statínov v liečbe pacientov (2 749 osôb vyvinulo diabetes v priebehu priemernej doby sledovania 4,9 roka: 1 449 osôb bolo na vysokej dávke statínov a 1 300 osôb na strednej/nízkej dávke statínov), a analýza našepkáva, že vyššie dávky použitých statínov sú z pohľadu vzniku diabetu rizikovejšie, nakoľko ich relatívne riziko (oproti liečbe nízkymi dávkami statínov) tu bolo 1,12. Vyjadrené absolútnymi termínmi: sú to „dva ďalšie prípady diabetu na 1 000 liečených osôb vysokou dávkou statínu po dobu piatich rokov“. Samozrejme benefit v redukcii KV príhod bol u intenzívnejšie liečených väčší ako u menej intenzívne liečených osôb.

DISKUSIA

Možné mechanizmy tohto (nepriaznivého) statínového pôsobenia sú asi tieto:

1. Jednak vlastné molekulárne pôsobenie statínov, napr. v štúdií Nakata et al [10] len atorvastatín mal nepriaznivý vplyv na glukózový metabolizmus (vplyv na „glucose transporter 4“), ale aj

2. vplyv istých charakteristík pacientov liečených statínmi, ako je napr. zlepšené prežívanie statínových pacientov (mávajú dlhší vek, a teda i preto vyššie riziko vzniku diabetu).

Riziko vzniku diabetu pri statínovej liečbe je však nízke oproti benefitu tejto liečby pri redukcii KV príhod u kardiakov, hlavne s ICHS. Je však vždy u konkrétneho pacienta potrebné analyzovať „risk-benefit“ pomer pri indikácii statínovej liečby.

Riziko sa týka aj žien, hlavne v menopauze. A vieme, že hlavne ženy sú rizikové z hľadiska vývoja diabetu, ale ich KV riziko je potom pri diabete oveľa vyššie ako u mužov. I tu treba zohľadniť vek pri vývoji diabetu a zdá sa i telesnú váhu – je to vlastne odkaz štúdie WHI, kde bolo riziko vzniku diabetu vyššie u chudších žien (t.j. s BMI < 25).

Nejasné je (zatiaľ?) dávkovanie statínov. Preiss et al [12] upozorňujú, že vyššie dávkovanie statínov by mohlo byť rizikovejšie pre vznik diabetu ako nižšie dávkovanie. Je však potrebné túto informáciu overiť inými štúdiami a analýzami. A opäť i tu analyzovať „risk-benefit“ pomer.

DO POZORNOSTI

Čo z uvedeného vyplýva pre našu reálnu prax? U pacienta, kde uvažujeme o započatí liečby statínom, zohľadňujeme vždy „risk-benefit“, a tento má byť v prospech benefitu. Osoby s nižším KV rizikom a súčasne rizikovejšie pre vznik diabetu (pozitívna rodinná anamnéza, prítomný metabolický syndróm) by mohli profitovať z edukácie a nefarmakologickej liečby. Riziko, zdá sa, je rovnaké pre obe pohlavia a týka sa všetkých statínov. U pacientov s nižším KV rizikom je asi vhodnejšia nižšia dávka statínu, zváženie kombinovanej liečby s fibrátom pred indikovaním vysokej dávky statínu v monoterapii.

Keďže liečba statínmi je obvykle celoživotná a keďže s vekom stúpa výskyt i intenzita KV ochorení, ale i diabetu, tak je rozumné zohľadňovať tieto vzťahy a informácie v rutínnom klinickom prístupe. Je to tak lepšie pre lepšiu prognózu pacientov a pre vyššiu bezpečnosť ich liečby.

Literatúra

1. Kearney PM, Blackwell L, Collins R et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371(9607): 117-125.

2. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007; 370(9601): 1781-1790.

3. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359(21): 2195-2207.

4. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001; 103(3): 357-362.

5. Keech A, Colquhoun D, Best J et al. Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose: results from the LIPID trial. *Diabetes Care* 2003; 26(10): 2713-2721.

6. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR et al. ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9364): 1149-1158.

7. Collins R, Armitage J, Parish S et al. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart protection study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5,963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9374): 2005-2016.

8. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V et al. CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357(22): 2248-2261.

9. Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375(9716): 735-742.

10. Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I et al. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control. *Diabetologia* 2006; 49(8): 1881-1892.

11. Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2012; 172(2): 144-152.

12. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305(24): 2556-2564.

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

I. interná klinika LF UK
a UN Bratislava
jan.murin@gmail.com