

Stosowanie statyn a ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2 – czy mamy się czego obawiać?

Prof. dr hab. n. med. Józef Drzewoski

Przed kilkoma dniami opublikowano metaanalizę randomizowanych badań klinicznych poświęconych statynom.¹ Wyniki tej metaanalizy wydają się zaskakujące zarówno dla lekarzy często przepisujących statyny, jak i dla osób stosujących te leki w celach terapeutycznych lub profilaktycznych. Dlatego też postanowiłem przybliżyć je czytelnikom *Diabetologii po Dyplomie*.

Inspiracją do przeprowadzenia metaanalizy wyników badań klinicznych nad statynami były sprzeczne informacje dotyczące związku tych leków z gospodarką węglowodanową. Ilustrują to między innymi wyniki dwóch dużych prób klinicznych: West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOP) i Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER).

W badaniu WOSCOP uczestniczyło 6595 mężczyzn w wieku 45-64 lat z hipercholesterolemią, bez przebytego zawału serca w wywiadzie. Pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej prawastatynę w dawce 40 mg/24 h lub placebo przez średnio 4,9 roku. W grupie leczonej statyną stwierdzono mniejszą o 31% ($p=0,001$) liczbę zawałów serca niezakończonych zgonem oraz zgonów z powodu choroby wieńcowej.

Późniejsza analiza wyników zebranych od 5965 osób, które uczestniczyły w badaniu WOSCOP, wykazała mniejsze o 30% (75 vs 93 , $p<0,001$) ryzyko wystąpienia cukrzycy u osób leczonych prawastatyną niż otrzymujących placebo.²

Do badania JUPITER zakwalifikowano 17 802 mężczyzn (50 lat lub starszych) i kobiet (60 lat lub starszych) ocenionych na podstawie konwencjonalnych kryteriów jako osoby zdrowe. U każdego uczestnika stężenie cholesterolu LDL było niższe niż 130 mg/dl (3,4 mmol/l), a białka C-reaktywnego (high-sensitivity C-reactive protein, hCRP) wynosiło 2,0 mg/l lub więcej. Warunkiem zakwalifikowania do badania

był także ujemny wywiad w kierunku choroby niedokrwiennej serca (CHD) oraz stężenie triglicerydów poniżej 500 mg/dl (5,6 mmol/l). Uczestników randomizowano do grupy osób, którym w ramach pierwotnej prewencji podawano rozuwastatynę w dawce 20 mg/24 h oraz grupy otrzymującej placebo. Badanie zaplanowane na 4 lata przerwano po upływie 1,9 roku. Powodem podjęcia tej decyzji było stwierdzenie mniejszej aż o 44% ($p<0,00001$) liczby dużych incydentów sercowo-naczyniowych (zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem, hospitalizacja z powodu niestabilnej duszniczy bolesnej, rewaskularyzacja lub potwierdzony zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) w grupie otrzymującej rozuwastatynę. Natomiast, ku pewnemu zaskoczeniu, w grupie leczonej statyną stwierdzono istotnie statystycznie większą liczbę zachorowań na cukrzycę typu 2 niż w grupie placebo (270 vs 216, $p=0,01$).³

Ta obserwacja skłoniła Sattera i wsp. do przeanalizowania wyników randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych z tymi lekami w latach 1994-2009. Spośród 2841 prób klinicznych do metaanalizy zakwalifikowano jedynie badania przeprowadzone na populacjach powyżej 1000 osób, trwające dłużej niż 12 miesięcy oraz porównujące skutki działania określonej statyny z placebo na sercowo-naczyniowe punkty końcowe. Nie włączono natomiast wyników badań klinicznych porównujących poszczególne statyny lub różne dawki tej samej statyny, oceniających działanie tych leków u chorych na cukrzycę oraz opisujących wpływ statyn na markery zastępcze chorób układu sercowo-naczyniowego. Wyniki metaanalizy danych uzyskanych w 13 dużych próbach klinicznych, którymi objęto łącznie 91 140 uczestników, przedstawiają się następująco: 1. Średni okres obserwacji osób objętych analizowanymi badaniami klinicznymi wynosił 4 lata i w tym czasie zachoro-

wało na cukrzycę 2226 leczonych statynami oraz 2052 otrzymujących placebo.

- Zwiększone ryzyko zachorowania na cukrzycę zanotowano w 6 z 13 dużych prób klinicznych: ASCOT-LLA, HPS, ALHAT, CORONA, przy czym tylko w badaniu PROSPER (stosowaną statyną była prawastatyna) i JUPITER było ono istotnie większe niż w grupie otrzymującej placebo (odpowiednio o 32 i 18%).
 - Ryzyko zachorowania na cukrzycę osób leczonych atorwastatyną wynosiło 14%, simwastatyną 11%, rozuwastatyną 18%, prawastatyną 3% oraz lowastatyną 2%.
 - Łączne ryzyko zachorowania na cukrzycę osób leczonych statynami jest niewielkie i wynosi 9% (OR 1,09, 95% PU 1,02-1,17).
 - Nie stwierdzono związku między ryzykiem zachorowania na cukrzycę a właściwościami fizykochemicznymi poszczególnych statyn (lipofilnością i hydrofilnością).
 - Osoby starsze leczone statynami są bardziej zagrożone zachorowaniem na cukrzycę niż osoby ≤ 60 r.ż.
 - Wśród 255 osób leczonych statynami przez 4 lata może wystąpić jeden przypadek zachorowania na cukrzycę. Uzyskane dane pozwoliły na sformułowanie następujących wniosków:
 - terapia statynami jest związana z nieznacznie zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy. Ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego jest jednak niewielkie i wielokrotnie mniejsze niż ogromne korzyści wynikające z wysokiego stopnia redukcji wystąpienia dużych incydentów naczyniowych u osób leczonych statynami,
 - dotychczasowa strategia postępowania z pacjentami z grupy umiarkowanego i dużego ryzyka naczyniowego lub z chorobą układu krążenia nie powinna się zmienić.
- Wyniki metaanalizy nasuwają kilka pytań. Pierwsze dotyczy mechanizmu odpo-

wiedzialnego za potencjalnie niekorzystny wpływ statyn na metabolizm glukozy. Niestety nie ma dotychczas przekonującego wyjaśnienia tego zjawiska. Niektórzy sugerują, że te leki mogą hamować aktywność transportera glukozy 4. Pojedyncze badania wskazują jednak, że dotyczy to jedynie atorwastatyny.⁴ Inni próbują powiązać zwiększenie ryzyka zachorowania na cukrzycę z wydłużeniem życia osób leczonych statynami z powodu przebytego incydentu sercowo-naczyniowego. Dotychczasowe obserwacje wskazują jednak, że różnica w zakresie wpływu na długość życia między chorymi leczonymi statynami a chorymi leczonymi innymi metodami jest niewielka i waha się od 1 do 4%.¹

Pytaniem kluczowym jest jednak, czy należy stosować statyny w prewencji pierwotnej. Moim zdaniem nie ulega wątpliwości, że tak, zwłaszcza u osób z grupy średniego i dużego ryzyka naczyniowego. W tych grupach chorych istotne korzyści płynące ze stosowania statyn przewyższają bez wątpienia niewielkie ryzyko zachorowania na cukrzycę. Stanowisko to wspiera opinia wyrażona w jednym z wywiadów prasowych przez Stevena Nissena, wybitnego kardiologię amerykańskiego: „lekarze nie powinni się wahać z zapisywaniem statyn osobom w okresie przedcukrzycowym zagrożonym wystąpieniem incydentu naczyniowego. Stosunkowo niewielkie ryzyko rozwoju cukrzycy nie jest w stanie przeważać ogromnej korzyści, jaką jest zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności wynikające ze stosowania tych leków”. Z naciskiem należy podkreślić, że wyniki wszystkich dużych prób klinicznych ze statynami, obejmujących ogromną liczbę badanych, wskazują na istotne zmniejszanie ryzyka dużych incydentów sercowo-naczyniowych przez te leki. Zja-

wisko to notowano zarówno u osób bez, jak i z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej różnego stopnia, nie tylko ze zdefiniowaną cukrzycą.

Canon w komentarzu redakcyjnym do badania Sattera i wsp. wylicza, że stosunek korzyści wynikających z prewencji incydentów naczyniowych (zawału serca, udaru mózgu, rewaskularyzacji naczyń wieńcowych) do ryzyka wywołania cukrzycy przez statyny wynosi 9:1.⁵

Dowody na korzyści wynikające ze stosowania statyn zebrane w ogromnej liczbie badań klinicznych stanowiły podstawę dla światowych towarzystw naukowych do zarekomendowania stosowania tych leków zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej.^{6,7}

Wyniki metaanalizy Sattera i wsp. nasuwają jednak wątpliwość, czy te zalecenia powinny dotyczyć również prewencyjnego stosowania statyn przez osoby z grupy małego ryzyka. Należy przypomnieć, że w wielu krajach niektóre statyny (simwastatyna) zostały dopuszczone do sprzedaży bez recepty. Stwarza to możliwość nieuzasadnionego zażywania tych leków i ewentualnego wystąpienia działań niepożądanych, w tym w zakresie gospodarki węglowodanowej. Odpowiedź na te wątpliwości wymaga przeprowadzenia odpowiednio zaplanowanych badań klinicznych.

U chorych na cukrzycę stosuje się często wiele leków, które mogą zaburzać metabolizm glukozy (np. diuretyki tiazydowe, β -adrenolityki). Stosuje się je, ponieważ zysk przeważa nad możliwymi stratami. I choć zasada ta obowiązuje nie tylko w ekonomii, ale również w medycynie, to powtarzając za Canonem, wydaje się, że „okresowe określanie stężenia glukozy we krwi powinno zostać dodane do klasycznych badań biochemicznych wykonywa-

nych u pacjentów leczonych statynami, tj. testów wątrobowych oraz oznaczania aktywności kinazy kreatynowej.”⁶

Piśmiennictwo

1. Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. (www.thelancet.com; published online February 17, 2010 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61965-6).
2. 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;103:357-362.
3. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008; 359:2195-207.
4. Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I, Matsuoka H, Ishibashi S, Yada T. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control. *Diabetologia*. 2006; 49:1881-1892.
5. Canon CP. Balancing the benefits of statins versus a new risk—diabetes. www.thelancet.com; published online February 17, 2010 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60234-6.
6. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47:2130-2139.
7. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J*. 2007; 28:2375-2414).

Profesor Józef Drzewoski jest kierownikiem Kliniki Chorób Wewnętrznych z Oddziałem Diabetologii i Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, redaktorem działu „Nowe badania kliniczne” i członkiem rady naukowej Diabetologii po Dyplomie.