

Στατίνες και σακχαρώδης διαβήτης

Κωνσταντίνος Τζιόμαλος

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας

Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

Σακχαρώδης διαβήτης και καρδιαγγειακός κίνδυνος

- ◆ Μετα-ανάλυση 91 μελετών παρατήρησης (n = 689.300)
- ◆ Ετήσια θνησιμότητα :
 - ◆ Άτομα χωρίς διαβήτη, έμφραγμα ή εγκεφαλικό : 0,68%
 - ◆ Ασθενείς με έμφραγμα, χωρίς διαβήτη ή εγκεφαλικό : 1,68%
 - ◆ Ασθενείς με εγκεφαλικό, χωρίς διαβήτη ή έμφραγμα: 1,61%
 - ◆ Διαβητικοί ασθενείς, χωρίς έμφραγμα ή εγκεφαλικό : 1,56%

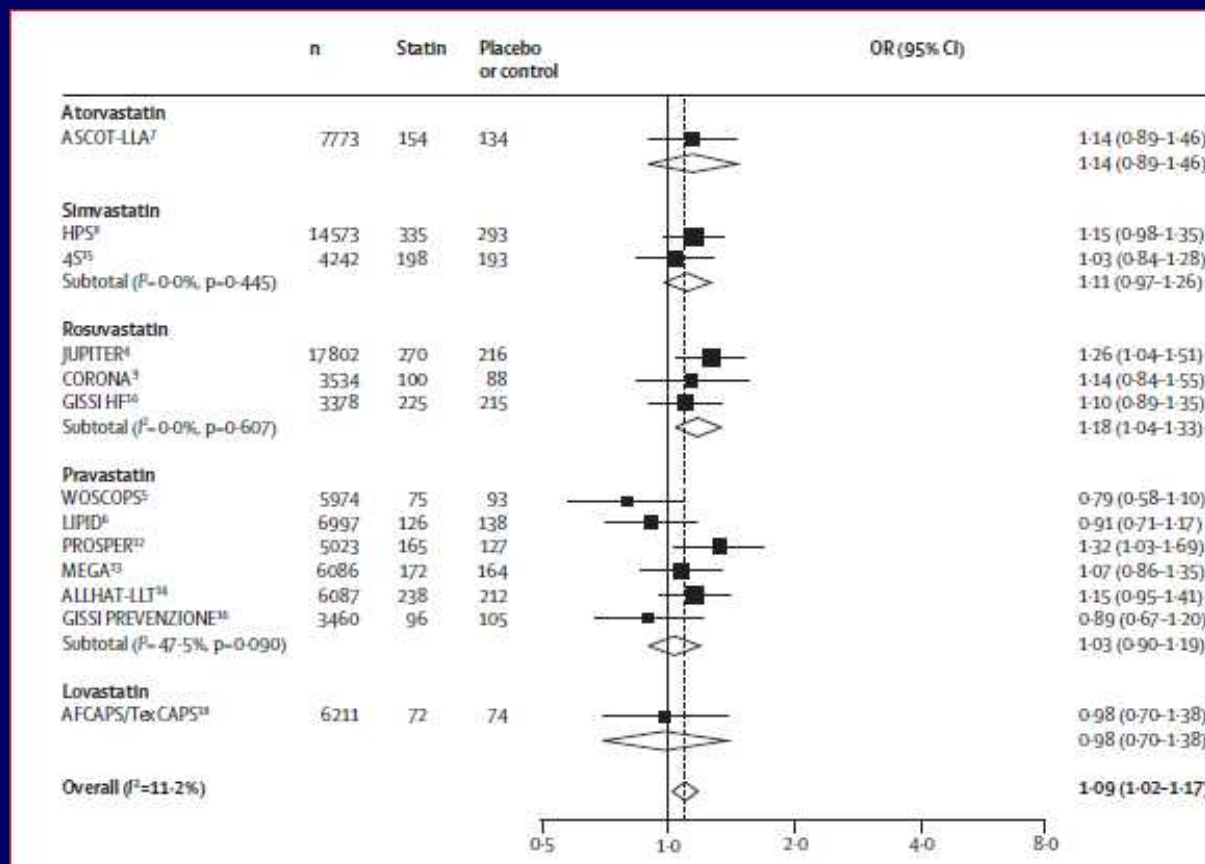
JAMA 2015;314:52-60

Στατίνες και νεοεμφανιζόμενος διαβήτης : μελέτη JUPITER

- ◆ 17.802 ασθενείς με LDL < 130 mg/dl, hsCRP ≥ 2 mg/l, χωρίς σακχαρώδη διαβήτη ή καρδιαγγειακή νόσο
- ◆ Ροσουβαστατίνη 20 mg ή placebo για 1,9 έτη
- ◆ Η χορήγηση ροσουβαστατίνης αύξησε τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη κατά 25% σε σύγκριση με τη χορήγηση placebo
- ◆ Στο τέλος της μελέτης, η HbA_{1c} ήταν 5,9 και 5,8% στους ασθενείς που έλαβαν ροσουβαστατίνη και placebo αντίστοιχα (p = 0,001)

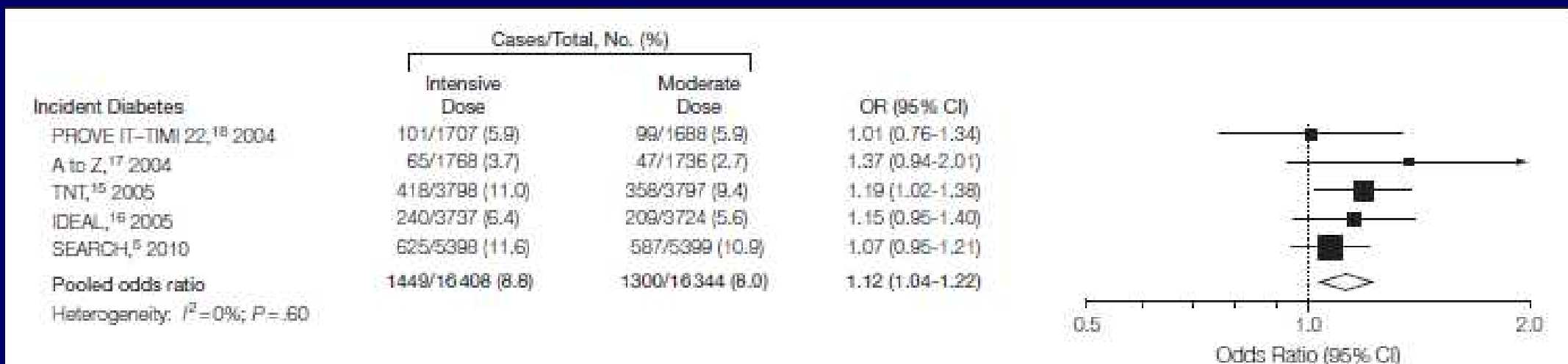
Στατίνες και νεοεμφανιζόμενος διαβήτης : μετααναλύσεις

- ◆ Μετα-ανάλυση 13 τυχαιοποιημένων μελετών σύγκρισης στατίνης με placebo ή καμία θεραπεία (n = 91.140)
- ◆ Η χορήγηση στατίνης αύξησε τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη κατά 9%
- ◆ Δεν φαίνεται να υπάρχει διαφορά μεταξύ των στατινών στον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη



Στατίνες και νεοεμφανιζόμενος διαβήτης : μεταanalύσεις

- ◆ Μετα-ανάλυση 5 τυχαιοποιημένων μελετών σύγκρισης ισχυρότερης με λιγότερο ισχυρή στατίνη ή μεγαλύτερης με μικρότερη δόση της ίδιας στατίνης (n = 32.752)
- ◆ Η πιο επιθετική αγωγή με στατίνη αύξησε τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη κατά 12%



Παθογένεια εμφάνισης διαβήτη με τις στατίνες (I)

- ◆ Ελάττωση της έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος λόγω :
 - ◆ Διαταραχής της λειτουργίας των διαύλων ασβεστίου
 - ◆ Διαταραχής της λειτουργίας των μιτοχονδρίων
- ◆ Αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη λόγω :
 - ◆ Διαταραχή της λειτουργίας του εξαρτώμενου από την ινσουλίνη μεταφορέα γλυκόζης GLUT4 στο λιπώδη ιστό
 - ◆ Διαταραχής της λειτουργίας των μιτοχονδρίων στον μυϊκό και λιπώδη ιστό

Παθογένεια εμφάνισης διαβήτη με τις στατίνες (II)

- ◆ Σε μελέτη μενδέλειας τυχαιοποίησης (n = 223,463), πολυμορφισμοί του γονιδίου HMGCoA αναγωγάσης που σχετίζονταν με χαμηλότερα επίπεδα LDL χοληστερόλης, σχετίζονταν επίσης με αύξηση του σωματικού βάρους και της περιμέτρου μέσης
- ◆ Οι ίδιοι πολυμορφισμοί σχετίζονταν επίσης με αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης και με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη

Lancet 2015;385:351-61

Απόλυτος κίνδυνος εμφάνισης διαβήτη

- ◆ Στην μετα-ανάλυση μελετών σύγκρισης στατίνης με placebo ή καμία θεραπεία, από τους 255 ασθενείς που θα λάβουν στατίνη για 4 χρόνια, ένας θα εμφανίσει διαβήτη
Lancet 2010;375:735-42
- ◆ Στην μετα-ανάλυση μελετών σύγκρισης επιθετικότερης με λιγότερο επιθετική αγωγή με στατίνη, από τους 498 ασθενείς που θα λάβουν επιθετικότερη αγωγή με στατίνη για 1 έτος, ένας θα εμφανίσει διαβήτη
JAMA 2011;305:2556-64
- ◆ Στην μελέτη JUPITER, οι ασθενείς που έλαβαν ροσουβαστατίνη εμφάνισαν διαβήτη 5,4 εβδομάδες νωρίτερα από τους ασθενείς που έλαβαν placebo
Lancet 2012;380:565-71

Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης διαβήτη με στατίνη (I)

- ◆ Στην μελέτη JUPITER, μόνο οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, δείκτη μάζας σώματος $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, διαταραχή γλυκόζης νηστείας (100-125 mg/dl) ή $\text{HbA}_{1c} > 6\%$ (34% των ασθενών της μελέτης) είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης
- ◆ Οι ασθενείς που είχαν 2, 3 ή 4 παράγοντες κινδύνου δεν είχαν μεγαλύτερη αύξηση του κινδύνου εμφάνισης διαβήτη από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης σε σύγκριση με τους ασθενείς με ένα παράγοντα κινδύνου

Lancet 2012;380:565-71

Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης διαβήτη με στατίνη (II)

- ◆ Στην μετα-ανάλυση 13 τυχαιοποιημένων μελετών σύγκρισης στατίνης με placebo ή καμία θεραπεία, οι ηλικιωμένοι ασθενείς είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη

Lancet 2010;375:735-42

- ◆ Σε ανάλυση 3 μελετών με χορήγηση ατορβαστατίνης 80 mg ημερησίως σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (TNT, IDEAL) ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (SPARCL), μόνο οι ασθενείς με 3 ή 4 από τα παρακάτω είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη με χορήγηση ατορβαστατίνης :

- ◆ γλυκόζη νηστείας ≥ 95 mg/dl
- ◆ τριγλυκερίδια > 150 mg/dl
- ◆ δείκτης μάζας σώματος > 30 kg/m²
- ◆ υπέρταση

J Am Coll Cardiol 2011;57:1535-45

Σχέση κινδύνου-οφέλους της αγωγής με στατίνες (I)

- ◆ Στην μελέτη JUPITER, σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση διαβήτη, η ροσουβαστίνη απέτρεψε 3 καρδιαγγειακά συμβάματα για κάθε 1 περίπτωση διαβήτη
- ◆ Για κάθε 1.000 ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση διαβήτη που έλαβαν ροσουβαστατίνη για 1 έτος, η ροσουβαστατίνη απέτρεψε 7 καρδιαγγειακά συμβάματα χωρίς να προκαλέσει καμία περίπτωση διαβήτη
- ◆ Η ροσουβαστατίνη ελάττωσε τα καρδιαγγειακά συμβάματα εξίσου στους ασθενείς με και χωρίς παράγοντες για εμφάνιση διαβήτη και εξίσου στους ασθενείς που ανέπτυξαν και δεν ανέπτυξαν διαβήτη

Lancet 2012;380:565-71

Σχέση κινδύνου-οφέλους της αγωγής με στατίνες (II)

- ◆ Στην μετα-ανάλυση μελετών σύγκρισης στατίνης με placebo ή καμία θεραπεία, για κάθε 1 περίπτωση νεοεμφανιζόμενου διαβήτη, οι στατίνες προλαμβάνουν 10 θανατηφόρα ή μη καρδιαγγειακά συμβάματα

Lancet 2010;375:735-42

- ◆ Στην μετα-ανάλυση μελετών σύγκρισης επιθετικότερης με λιγότερο επιθετική αγωγή με στατίνη, για κάθε 1 περίπτωση νεοεμφανιζόμενου διαβήτη, οι στατίνες προλαμβάνουν 3 θανατηφόρα ή μη καρδιαγγειακά συμβάματα

JAMA 2011;305:2556-64

Διαβήτης σχετιζόμενος με τη χορήγηση στατίνης και καρδιαγγειακός κίνδυνος

- ◆ Σε ανάλυση 3 μελετών χορήγησης ατορβαστατίνης 80 mg, οι ασθενείς που ανέπτυξαν διαβήτη είχαν παρόμοιο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων με τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν διαβήτη (11,3 και 10,8% αντίστοιχα) και πολύ μικρότερο από τους ασθενείς που είχαν διαβήτη στην έναρξη των μελετών (17,5%)

J Am Coll Cardiol 2011;57:1535-45

- ◆ Παρομοίως, στην μελέτη SHEP (n=4.736 ασθενείς με συστολική υπέρταση), μετά από 14,3 έτη παρακολούθησης, οι ασθενείς που εμφάνισαν διαβήτη κατά τη διάρκεια χορήγησης χλωροθαλιδόνης είχαν παρόμοια καρδιαγγειακή και ολική θνησιμότητα σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν ανέπτυξαν διαβήτη

Am J Cardiol 2005;95:29-35

Η σημασία της πρωτογενούς πρόληψης

- ◆ Περίπου το 40% των ασθενών με έμφραγμα μυοκαρδίου θα καταλήξει πριν φτάσει στο νοσοκομείο
- ◆ Το 50% των ανδρών και το 64% των γυναικών που θα αποβιώσουν αιφνιδίως λόγω στεφανιαίας νόσου δεν είχαν προηγουμένως συμπτώματα ενδεικτικά στεφανιαίας νόσου
- ◆ Το 9,4% των ασθενών που εισάγονται στο νοσοκομείο με έμφραγμα θα αποβιώσουν εντός του νοσοκομείου
- ◆ Το 10% των ασθενών με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο θα καταλήξει εντός 30 ημερών και το 25% θα εξαρτάται από άλλους για τις καθημερινές δραστηριότητές του

Οφέλη των στατινών σε ασθενείς χωρίς καρδιαγγειακή νόσο

- ◆ Μετα-ανάλυση 26 μελετών με χορήγηση στατίνης
- ◆ n = 169.138

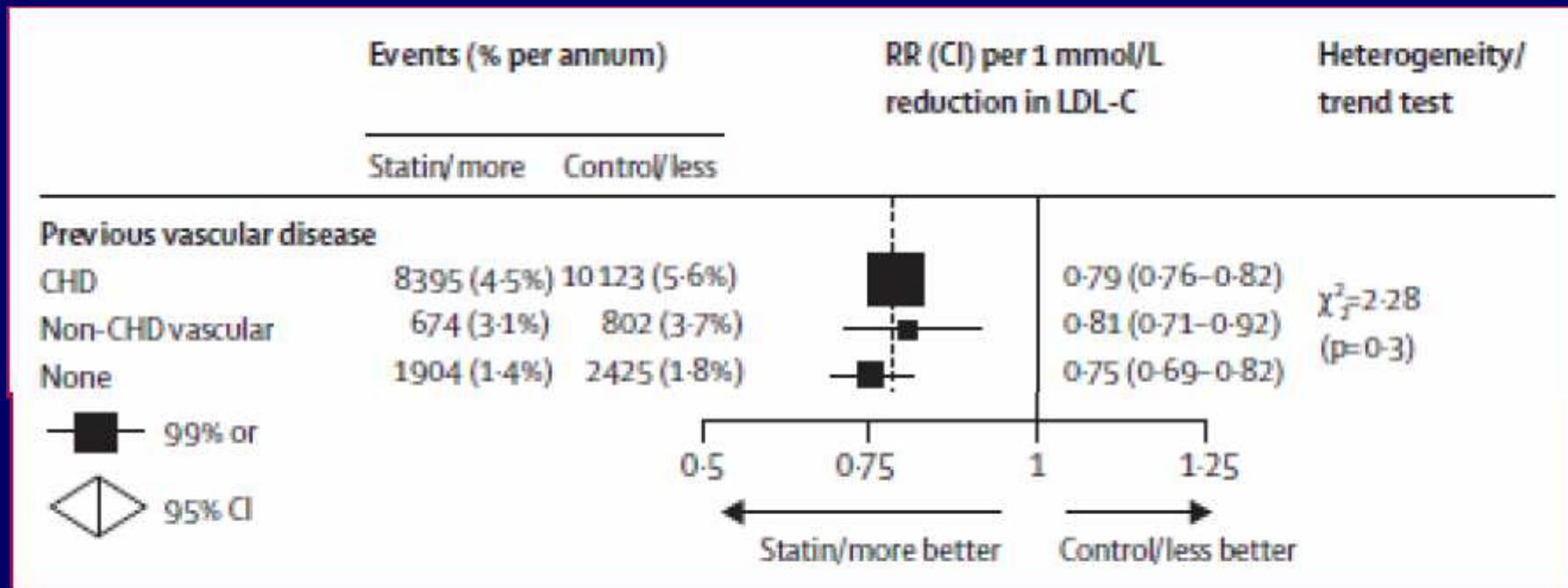
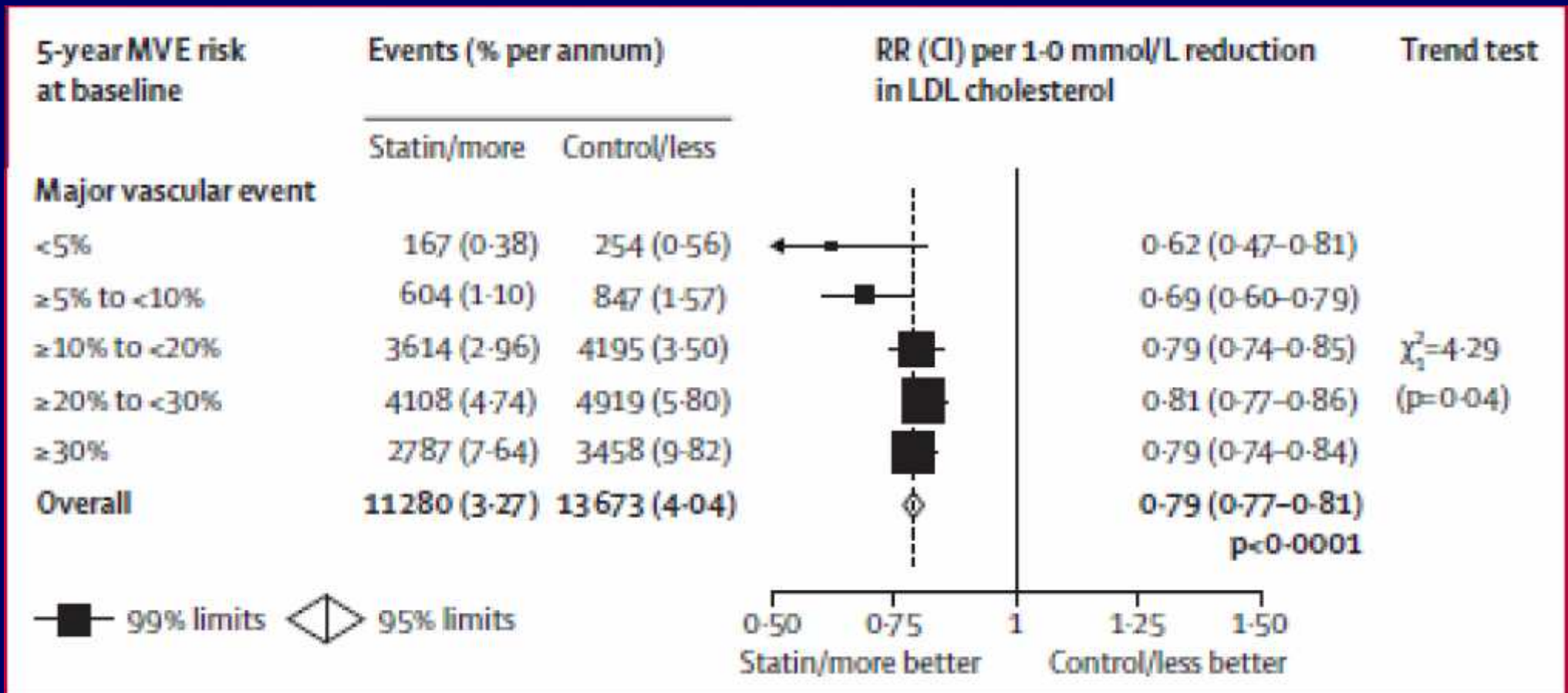


Figure 3: Effects on major vascular events per 1.0 mmol/L reduction in LDL cholesterol, by baseline prognostic factors

Οφέλη των στατινών σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου

◆ Μετα-ανάλυση 27 μελετών με χορήγηση στατίνης (n = 134.537)

Lancet 2012;380:581-90



Οφέλη της ελάττωσης της LDL-C σε νεαρή ηλικία

- ♦ Μετα-ανάλυση 32 μελετών συσχέτισης 9 πολυμορφισμών σε 6 γονίδια που σχετίζονται με χαμηλότερα επίπεδα LDL-C με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (n = 312.321)

J Am Coll Cardiol 2012;60:2631-9

Lower LDL-C	Meta-Analysis	Sample Size (N)		OR (95% CI)	p (difference)
1.0 mmol/L (38.7 mg/dl)	Genetic Studies	312,321		0.46 (0.41-0.51)	8.4x10 ⁻¹⁰
	Statin Trials	169,138		0.76 (0.74-0.78)	

Στατίνες στους διαβητικούς ασθενείς (I)

- ◆ Μετα-ανάλυση 14 μελετών σε 18.686 διαβητικούς ασθενείς

- ◆ Για κάθε ελάττωση της LDL-C κατά 39 mg/dl, οι στατίνες ελάττωσαν

τα θανατηφόρα ή μη εμφράγματα κατά 22% ($p < 0,0001$)

τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια κατά 21% ($p = 0,0002$)

την καρδιαγγειακή θνητότητα κατά 13% ($p = 0,008$)

την ολική θνητότητα κατά 9% ($p = 0,02$)

Lancet 2008;371:117-25

- ◆ Αναμενόμενη ελάττωση της LDL σε ασθενή με LDL 130 mg/dl :

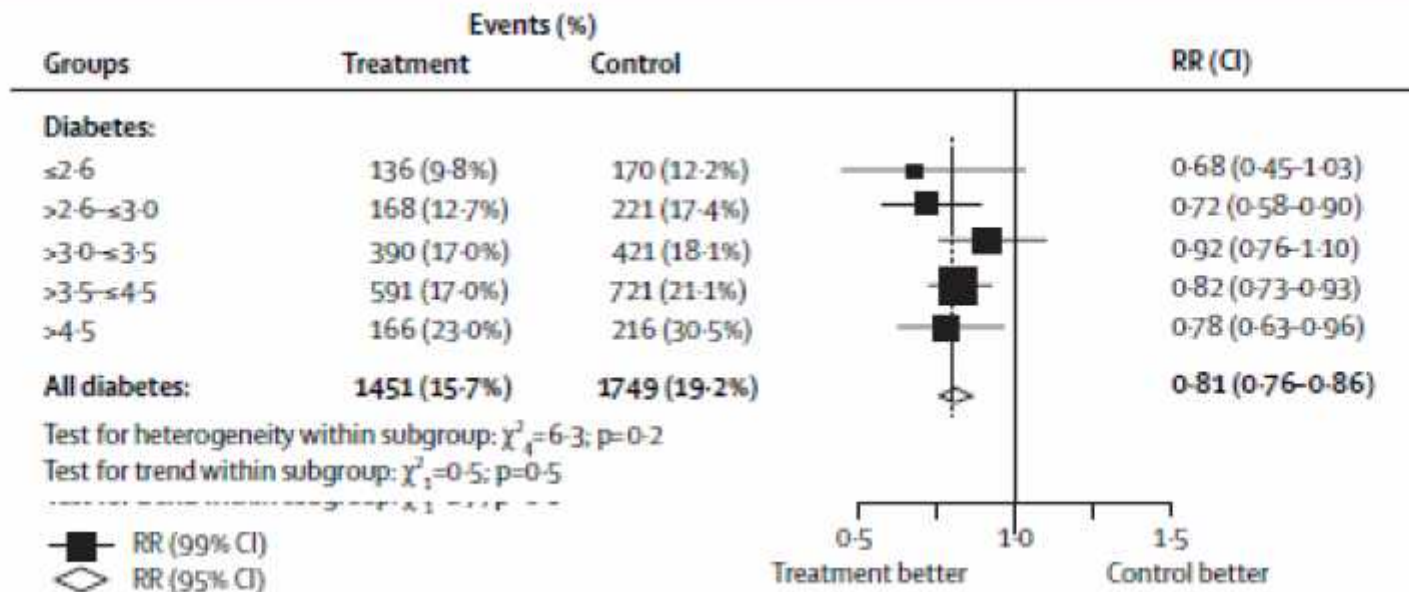
- ◆ με σιμβαστατίνη 20 mg ή ατορβαστατίνη 10 mg 45 mg/dl

- ◆ με ροσουβαστατίνη 10 mg 61 mg/dl

Am J Cardiol 2010;105:69-76

Στατίνες στους διαβητικούς ασθενείς (II)

- ♦ Παρόμοια ελάττωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε :
 ασθενείς με ή χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο
 ασθενείς με ετήσιο κίνδυνο για καρδιαγγειακό σύμβαμα
 < 4,5%, 4,5-8% και > 8%



Στατίνες και γλυκαιμικός έλεγχος

- ◆ Μετα-ανάλυση 9 τυχαιοποιημένων μελετών σε 9.696 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη
- ◆ Οι ασθενείς που έλαβαν στατίνη είχαν 0,12% υψηλότερη HbA_{1c} από τους ασθενείς που έλαβαν placebo
Diabetologia 2014;57:2444-52
- ◆ Σε τυχαιοποιημένες μελέτες, ελάττωση της HbA_{1c} κατά 0,9% σχετιζόταν με ελάττωση του κινδύνου για στεφανιαία νόσο κατά 15%
Lancet 2009;373:1765-72

Στατίνες και μικροαγγειακές επιπλοκές

- ◆ Μελέτη παρατήρησης σε όλους τους ασθενείς που εμφάνισαν διαβήτη στη Δανία από 1-1-1996 ως 31-12-2009 (n = 231,974)
- ◆ Σύγκριση ασθενών που είχαν λάβει στατίνη πριν την εμφάνιση διαβήτη (n = 15,679) και ασθενών που δεν είχαν λάβει στατίνη (n = 47,037)
- ◆ Η χορήγηση στατίνης πριν την εμφάνιση διαβήτη ελάττωσε τον κίνδυνο εμφάνισης νευροπάθειας κατά 34%, γάγγραινας των κάτω άκρων κατά 12% και αμφιβληστροειδοπάθειας κατά 40% και δεν επηρέασε τον κίνδυνο εμφάνισης νεφροπάθειας

Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:894-900

Έλεγχος για εμφάνιση διαβήτη

- ◆ Συνιστάται κάθε 3 έτη σε άτομα ηλικίας > 45 ετών με δείκτη μάζας σώματος $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ και ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω:
 - ◆ μειωμένη φυσική δραστηριότητα
 - ◆ συγγενείς 1^{ου} βαθμού με διαβήτη
 - ◆ ιστορικό διαβήτη κύησης
 - ◆ υπέρταση
 - ◆ HDL < 35 mg/dl και/ή τριγλυκερίδια > 250 mg/dl
 - ◆ καρδιαγγειακή νόσο

Diabetes Care 2015;38:S8-S16

Συμπεράσματα

- ◆ Οι στατίνες αυξάνουν κατά περίπου 10% τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη
- ◆ Η δυσμενής αυτή επίδραση παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς με προδιαβήτη, παχυσαρκία ή μεταβολικό σύνδρομο
- ◆ Ωστόσο, η ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων με τη χορήγηση στατίνης είναι πολύ μεγαλύτερη από την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης διαβήτη
- ◆ Εντούτοις, ασθενείς που λαμβάνουν στατίνη θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες για δίαιτα και άσκηση και να παρακολουθούνται για το ενδεχόμενο εμφάνισης διαβήτη