

Longina Kłosiewicz-Latoszek^{1, 2}, Barbara Cybulska¹

¹Zakład Profilaktyki Chorób Żywnościowo-zależnych z Poradnią Chorób Metabolicznych, Instytut Żywności i Żywienia w Warszawie

²Zakład Medycyny Zapobiegawczej i Higieny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Co wiadomo o diabetogennym działaniu statyn?

What is known about diabetogenic effects of statins?

STRESZCZENIE

Od pewnego czasu pojawiają się dowody na diabetogenne działanie statyn. Te informacje pochodzą z badań klinicznych oraz obserwacyjnych i rozchodzą się wśród lekarzy i pacjentów, z których część może się obawiać przepisywania i przyjmowania tych leków. W tej sytuacji Autorki niniejszej pracy uznały, że ważna jest rzetelna wiedza na temat tego ubocznego efektu statyn, zwłaszcza że są one powszechnie stosowane ze względu na dobrze udokumentowaną korzyść kliniczną w prewencji chorób sercowo-naczyniowych (ChSN). W artykule przedstawiono wyniki badań klinicznych i metaanaliz oraz opisano przypuszczalne mechanizmy, poprzez które statyny mogą powodować cukrzycę (upośledzenie sekrecji insuliny z komórek β trzustki i zwiększenie oporności na insulinę). Wnioskując, należy z naciskiem podkreślić, że jakkolwiek statyny mogą pogarszać metabolizm glukozy, szczególnie w podatnych populacjach (kobiety, osoby starsze oraz z elementami zespołu metabolicznego), to korzyści przeważają nad ryzykiem rozwoju cukrzycy. Tak więc statyny są nadal zalecane jako leki z wyboru w prewencji epizodów sercowo-naczyniowych. Jednakże u pacjentów zagrożonych cukrzycą należałoby rozważyć monitorowanie stężenia glukozy na czczo. (*Diabet. Klin.* 2013; 2, 5: 178–184)

Słowa kluczowe: statyny, ryzyko cukrzycy, możliwe patomechanizmy

Adres do korespondencji:
 prof. dr hab. n. med. Longina Kłosiewicz-Latoszek
 Instytut Żywności i Żywienia
 ul. Powsińska 61/63, 02-903 Warszawa
 e-mail: l.klosiewicz@izz.waw.pl; pchm@izz.waw.pl
Diabetologia Kliniczna 2013, tom 2, 5, 178–184
 Copyright © 2013 Via Medica
 Nadesłano: 10.07.2013 Przyjęto do druku: 21.07.2013

ABSTRACT

Since some time the evidence has been accumulated on the diabetogenic effects of statins. These findings from clinical and observational studies are spread between doctors and patients, and part of them may be afraid to prescribe or take these drugs. In this situation we have recognized that real knowledge on this side effect of statins is of importance, especially that they are widely used because well-established clinical benefit in cardiovascular disease prevention. In the article authors have described the results of clinical studies and meta-analyses, as well as possible mechanisms by which statin therapy may cause diabetes (impaired pancreatic β cell insulin secretion and increasing insulin resistance). In conclusion it should be stressed that however statins may worsen glucose metabolism, especially in susceptible population (women, elderly people, and presence of metabolic syndrome elements) their cardiovascular benefit outweigh the risk of diabetes development. This statins are still recommended for cardiovascular event prevention as the drug of choice. However the monitoring the fasting glucose should be considered in the people who are at risk of diabetes. (*Diabet. Klin.* 2013; 2, 5: 178–184)

Key words: statins, risk of diabetes, possible pathomechanisms

Wstęp

Statyny od ponad 25 lat są powszechnie stosowane w prewencji pierwotnej i wtórnej chorób sercowo-naczyniowych (ChSN) [1]. Korzystne działanie tych leków wykazano w licznych badaniach klinicznych i metaanalizach, co było podstawą zalecenia przez towarzystwa naukowe ich stosowania w profilaktyce ChSN, także w cukrzycy [2–6]. Jednakże ostatnio poja-

wiły się doniesienia, że statyny mogą zwiększać ryzyko występowania cukrzycy, co budzi obawy zarówno lekarzy praktyków, jak i pacjentów. Wyjaśnienie tego problemu jest celem niniejszej pracy.

Dowody z badań klinicznych

Wyniki pierwszych dużych badań, w których analizowano występowanie cukrzycy, wskazywały, że statyny zmniejszają ryzyko tej choroby. W trwającym 5 lat badaniu *The West of Scotland Coronary Prevention Study* (WOSCOPS) uczestniczyło 6595 mężczyzn z hipercholesterolemią, bez cukrzycy i ChNS [7]. W grupie leczonej prawastatyną w dawce 40 mg/dobę w porównaniu z grupą przyjmującą placebo stwierdzono o 20% ($p = 0,042$) mniej nowych przypadków cukrzycy. W badaniu *The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease* (LIPID), w którym również stosowano prawastatynę w dawce 40 mg/dobę, ale w prewencji wtórnej, stwierdzono także o 9% mniej przypadków cukrzycy, jednakże była to różnica nieistotna statystycznie [8]. Badanie trwało 6 lat i uczestniczyło w nim 6977 kobiet i mężczyzn. W obu badaniach w grupach leczonych było odpowiednio 5,2 i 6 nowych przypadków cukrzycy na 1000 osobolat, a w grupach kontrolnych 6,5 i 6,6 [9].

Natomiast w próbie klinicznej *the PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk* (PROSPER), z udziałem 5804 starszych mężczyzn i kobiet z ChSN i bez ChSN (średnia wieku 76 lat), w grupie leczonej prawastatyną (średnio 3,2 roku) stwierdzono znaczny wzrost występowania cukrzycy — o 30% (OR: 1,32; 95% CI: 1,03–1,69) [10]. Liczba nowych przypadków w grupie leczonej wynosiła 20,5 na 1000 osobolat, a w grupie kontrolnej 15,8. Jednak badaniem, które wzbudziło szczególne zainteresowanie problemem, była duża randomizowana próba kliniczna prewencji pierwotnej *Justification for Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER) [11]. Trwała ona 1,9 roku, a uczestniczyło w niej 17 802 kobiet i mężczyzn (średnia wieku 66 lat) z „prawidłowym” stężeniem cholesterolu frakcji LDL (średnia 108 mg/dl) i zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*; średnia 4,2 mg/l). W grupie leczonej rosuwastatyną w dawce 20 mg/dobę w porównaniu z grupą przyjmującą placebo stwierdzono większe o 25% ($p = 0,01$) ryzyko nowych przypadków cukrzycy, czyli odpowiednio 16 przypadków i 12,8 na 1000 osobolat [9]. Dalsza analiza wykazała, że bardziej zagrożone są kobiety (50%; $p = 0,008$) niż mężczyźni (13%; $p = 0,29$) [12]. Liczbowo wyraża się to następująco: 16,6 nowych przypadków vs. 11,1 u kobiet na 1000 osobolat i odpowiednio 15,6 vs. 13,6 u mężczyzn. Warto tu

dodać, że w prospektywnym badaniu obserwacyjnym *Women's Health Initiative* (WHI) wykazano wysokie ryzyko nowych przypadków cukrzycy u kobiet po menopauzie (50–79 lat) leczonych statynami ($n = 10\ 834$) w porównaniu z grupą nieleczoną ($n = 143\ 006$) [13]. U kobiet pochodzących z Azji i Wysp Pacyfiku wskaźnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) wynosił 1,78, u kobiet rasy białej 1,49, a u Afroamerykanek 1,18. Dane te sugerują, że mogą istnieć genetyczne predyspozycje do diabetogennego działania statyn, na co zwrócono również uwagę w badaniu JUPITER. Należy także pamiętać, że w randomizowanych próbach klinicznych uczestniczą pacjenci z licznymi kryteriami wykluczenia, podczas gdy badanie WHI obejmowało kobiety z codziennej praktyki lekarskiej, co może mieć wpływ na więcej nowych przypadków cukrzycy.

Z innych prac wynika, że ryzyko cukrzycy w wyniku leczenia statyną zależy od rodzaju i dawki tego leku. W dużej analizie ($n = 1\ 235\ 671$) przeprowadzonej w Irlandii oceniano stosowanie różnych leków. Okazało się, że w okresie 1.01.2002–31.12.2007 roku leczenie statyną rozpoczęto u 239 628 pacjentów [14]. W grupie tej zidentyfikowano 38 503 nowych chorych wymagających stosowania leków przeciwcukrzycowych. Wykazano, że leczenie statyną wiązało się ze zwiększonym o 20% ryzykiem cukrzycy (HR: 1,20; 95% CI: 1,17–1,23; $p < 0,0001$), ale było zróżnicowane w zależności od rodzaju statyny. Dla rosuwastatyny wynosiło 42% (HR: 1,42; 95% CI: 1,33–1,52; $p < 0,0001$), dla atorwastatyny 25% (HR: 1,25; 95% CI: 1,21–1,28; $p < 0,001$), a dla simwastatyny 14% (HR: 1,14; 95% CI 1,06–1,23; $p = 0,0005$). Natomiast przy stosowaniu prawastatyny i fluwastatyny wzrost ten był niewielki (wynosił odpowiednio 2% i 4%) i nie był istotny statystycznie.

Zwiększone ryzyko cukrzycy w wyniku leczenia statynami wykazano również w metaanalizach [15–19]. Rajpathak i wsp. oceniali wystąpienie tej choroby w 6 badaniach (WOSCOPS, HPS, ASCOT, LIPID, CORONA, JUPITER) z udziałem 57 593 pacjentów [15]. Zaobserwowano wzrost ryzyka cukrzycy o 13% (RR: 1,13; 95% CI: 1,03–1,23) w porównaniu z placebo. Sattar i wsp. do analizy włączyli 13 badań przeprowadzonych w latach 1994–2009 z udziałem 91 140 pacjentów [16]. Zagrożenie cukrzyką wynosiło 9% (OR: 1,09; 95% CI: 1,07–1,17) w odniesieniu do placebo i było zróżnicowane w zależności od rodzaju statyny. W badaniach z zastosowaniem rosuwastatyny (JUPITER, CORONA, GISSI HF) wynosiło 18% (OR: 1,18; 95% CI: 1,04–1,33) i jak widać było znamienne, w próbach z simwastatyną (HPS, 4S) wynosiło 11% (OR: 1,11; 95% CI: 0,97–1,26), a u leczonych prawastatyną (WOSCOPS, LIPID, PROSPER, MEGA, ALLHAT-LLT, GISSI PREVENZIONE) — 3% (OR: 1,03; 95% CI: 0,90–1,19). Zagrożenie

cukrzycą u przyjmujących atorwastatynę oceniono tylko w jednym badaniu (ASCOT-LLA) i wynosiło ono 14% (OR: 1,14; 95% CI: 0,89–1,46). Uwzględniono także jedno badanie z lowastatyną (AFCAPS/Text CAPS), gdzie nie stwierdzono większego ryzyka (OR: 0,98; 95% CI: 0,70–1,38). Różnice względem grup kontrolnych są nieznamienne, chociaż widoczna jest tendencja wzrostowa w przypadku simwastatyny i atorwastatyny.

Wykazano także zagrożenie cukrzycą u starszych pacjentów leczonych statynami. Wskazują na to wyniki wspomnianego badania PROSPER [10] oraz ostatnio opublikowanej pracy Cartera i wsp., którzy objęli analizą 471 250 pacjentów w wieku od 66 lat, u których w okresie 1.08.1997–31.03.2010 roku rozpoczęto terapię statynami [17]. Jako punkt odniesienia (grupa referencyjna) przyjęto leczenie prawastatyną, gdyż na podstawie dotychczasowych badań wydaje się, że lek ten w małym stopniu zwiększa ryzyko cukrzycy. Wykazano, że w porównaniu z prawastatyną leczenie innymi statynami wiązało się ze zmiennym wzrostem ryzyka i wynosiło: dla atorwastatyny 22% (HR: 1,22; 95% CI: 1,15–1,29), dla rosuwastatyny 18% (HR: 1,18; 95% CI: 1,10–1,26) i dla simwastatyny 10% (HR: 1,10; 95% CI: 1,04–1,17). Nie stwierdzono większego ryzyka dla fluwastatyny (HR: 0,95; 95% CI: 0,82–1,11) i lowastatyny (HR: 0,99; 95% CI: 0,86–1,14). Absolutne ryzyko wynosiło 31, 34, 26 i 23 przypadki cukrzycy na 1000 osobolat, odpowiednio dla atorwastatyny, rosuwastatyny, simwastatyny i prawastatyny.

Ostatnio dużą metaanalizę opublikowali Navarese i wsp. [18]. Objęła ona 17 randomizowanych badań z lat 1994–2012, w których uczestniczyło 113 394 pacjentów. W 14 badaniach porównywano leczenie statynami w odniesieniu do placebo, a w 3 stosowanie dużych dawek z umiarkowanymi. Jako duże dawki statyn autorzy tej pracy przyjęli 80 mg/dobę atorwastatyny, 20–40 mg/dobę lowastatyny, 40 mg/dobę prawastatyny, 20 mg/dobę rosuwastatyny i 40 mg/dobę simwastatyny. Umiarkowane dawki statyn to 10 mg/dobę atorwastatyny, 10–20 mg/dobę prawastatyny i 10 mg/dobę rosuwastatyny. Wśród leczonych dużymi dawkami statyn u 7,28% stwierdzono nowe przypadki cukrzycy (2335 z 32 070 leczonych), a w grupie kontrolnej u 7,09% (2275 z 32 067). Ryzyko wystąpienia cukrzycy było związane z rodzajem statyny. W grupie leczonej rosuwastatyną w porównaniu z placebo wynosiło 25% (OR: 1,25; 95% CI: 0,82–1,90), u leczonych simwastatyną 21% (OR: 1,21; 95% CI: 0,94–1,56), a w grupie przyjmujących atorwastatynę 15% (OR: 1,15; 95% CI: 0,90–1,50). Wszystkie różnice były jednak nieznamienne. Najmniejsze zagrożenie cukrzycą było w grupie leczonej prawastatyną (OR: 1,07; 95% CI: 0,86–1,30). Wśród leczonych umiarkowanymi

dawkami statyn nowe przypadki cukrzycy stwierdzono u 8,18% (2601 z 31 764 leczonych), a w grupie placebo u 7,95% (2527 z 31 794). Spośród 3 statyn stosowanych w umiarkowanych dawkach rosuwastatyna wykazała największą tendencję do zagrożenia cukrzycą (OR: 1,11; 95% CI: 0,91–1,52), chociaż była ona nieznamienna. Stosowanie dużych dawek statyn w porównaniu z umiarkowanymi wiązało się ze wzrostem ryzyka cukrzycy, chociaż nieznamiennym. Dla rosuwastatyny w dawce 10 mg/dobę vs. 20 mg/dobę OR wynosił 0,88 (95% CI: 0,52–1,49), a dla prawastatyny w dawce 10–20 mg/dobę vs. 40 mg/dobę 0,93 (95% CI: 0,63–1,36). Zwiększenie dawek atorwastatyny (10 mg/d vs. 80 mg/d.) nie wiązało się ze wzrostem ryzyka. Wyniki tej metaanalizy wskazują, że ryzyko cukrzycy zależy od rodzaju i dawki statyny.

Wpływ dawki statyny na ryzyko cukrzycy wykazano także w metaanalizie opracowanej przez Preissa i wsp. [19]. Objęto nią 5 badań (PROVE IT-TIMI 22, A to Z, TNT, IDEAL, SEARCH) z udziałem 32 752 pacjentów bez cukrzycy. Zastosowanie intensywnej terapii statynami w porównaniu z terapią umiarkowaną wiązało się ze wzrostem ryzyka cukrzycy o 12% (OR: 1,12; 95% CI: 1,04–1,22). Nowe przypadki cukrzycy stwierdzono w badanych grupach odpowiednio u 1449 i 1300 leczonych. Autorzy tej pracy oszacowali również, że wśród 498 leczonych przez rok może wystąpić 1 nowy przypadek cukrzycy. Jednocześnie wykazali, że korzyść kliniczną (redukcja incydentów sercowo-naczyniowych) osiąga 1 osoba ze 155 leczonych w ciągu roku.

Goldstein i Mascitelli, opierając się na badaniach klinicznych i metaanalizach, w opublikowanej ostatnio pracy oszacowali, że terapia statynami zwiększa ryzyko nowych przypadków cukrzycy średnio o 10%, co wyraża się 1 przypadkiem na 1000 leczonych w ciągu roku [9]. Ryzyko to jest zróżnicowane — u młodych mężczyzn wyraża się to 1–2 przypadkami na 1000 leczonych na rok, a u osób starszych i kobiet 5–6 przypadkami na 1000 leczonych na rok.

Możliwe mechanizmy

Mechanizmy powodujące wzrost ryzyka cukrzycy podczas leczenia statynami nie są jasne, jednakże wymienia się kilka możliwych przyczyn. W rozwoju cukrzycy odgrywają rolę 2 podstawowe mechanizmy: oporność na insulinę oraz upośledzona sekrecja insuliny spowodowana dysfunkcją komórek β . Baker i wsp. w połączonych wynikach 16 badań ze statynami (prawastatyna 10–40 mg/d., atorwastatyna 10–40 mg/d., rosuwastatyna 10–40 mg/d. i simwastatyna 10–80 mg/d.), w których uczestniczyło 1146 pacjentów, nie wykazali wpływu tych leków na wrażliwość na insulinę w porównaniu z placebo [SMD (*standardized mean differences*):

0,084; 95% CI: -0,210 do 0,042; $p = 0,19$) [20]. Jednak z analizy stosowania poszczególnych statyn wynikało, że prawastatyna poprawia wrażliwość na insulinę (SMD: 0,342; 95% CI: 0,032–0,621; $p = 0,03$), podczas gdy simwastatyna ją pogarsza (SMD: 0,321; 95% CI: -0,526 do -0,117; $p = 0,03$).

Obserwowano wzrost stężenia glukozy u leczonych statynami, zarówno u chorych na cukrzycę, jak i u osób bez tej choroby. Sukhija i wsp. ocenili w dużej analizie wpływ statyn na glikemię [21]. Uczestniczyło w niej 345 417 pacjentów, z których 20% przyjmowało statynę (simwastatyna, atorwastatyna, fluwastatyna, lowastatyna, prawastatyna, ceriwastatyna lub rosuwastatyna), a 6% chorowało na cukrzycę. Średni okres obserwacji wynosił 2 lata. Wśród pacjentów bez cukrzycy leczonych statyną stężenie glukozy na czczo wzrosło z 98 mg/dl do 105 mg/dl, a u nieleczonych statyną z 97 mg/dl do 101 mg/dl ($p < 0,0001$). U chorych na cukrzycę stężenie glukozy zwiększyło się odpowiednio ze 102 mg/dl do 141 mg/dl i ze 100 mg/dl do 129 mg/dl ($p < 0,0001$). Po adiustacji względem wieku i innych przyjmowanych leków stwierdzono, że stężenie glukozy u osób bez cukrzycy wzrosło o 7 mg/dl u leczonych statyną vs. o 5 mg/dl u nieleczonych statyną ($p < 0,0001$), a u chorych na cukrzycę odpowiednio o 39 mg/dl vs. 32 mg/dl ($p < 0,0001$). Należy dodać, że zwiększenie stężenia glukozy zależało od rodzaju statyny.

Ostatnio informacje na temat, w jaki sposób statyny mogą wywoływać cukrzycę, rzetelnie zebrali Goldstein i Mascitelli [9], Sattar i Taskinen [22] oraz Banach i wsp. [23]. Autorki niniejszego artykułu postarają się je zwięźle przedstawić.

Statyny poprzez rozregulowanie hemostazy cholesterolu mogą upośledzać sekrecję insuliny z komórek β trzustki w mechanizmie zaburzenia funkcji kanałów wapniowych [24]. Wapń w tych komórkach odgrywa rolę przekaźnikową w procesie wydzielania insuliny w odpowiedzi na glukozę.

Pojawiają się dowody na deregulację funkcji mitochondriów pod wpływem statyn, przede wszystkim w miocytach [25, 26], ale także w adipocytach [27] i komórkach β trzustki [28], co pozostaje w skomplikowanym związku z patogenezą oporności na insulinę i cukrzycy oraz z sekrecją insuliny. Na przykład dysfunkcja mitochondriów w komórkach β ma zasadnicze znaczenie dla zakłócenia związku metabolizmu glukozy z sekrecją insuliny [28]. Innym mechanizmem diabetogennego działania statyn może być zmniejszenie ekspresji transportera glukozy 4 (GLUT 4) w adipocytach [29, 30], co w rezultacie prowadzi do insulinooporności na skutek zahamowania syntezy izoprenoidów, które stymulują ekspresję GLUT 4. Ekspresja GLUT 4 w mięśniach szkieletowych zmniejsza się wraz z wiekiem [31],

podobnie jak neogeneza i proliferacja komórek β trzustki, co powoduje spadek wydzielania insuliny o 0,5% rocznie [32]. Oba te mechanizmy przyczyniają się do większej podatności ludzi starszych na rozwój cukrzycy pod wpływem statyn.

Leczenie statynami może powodować ultrastrukturalne uszkodzenie włókien mięśni szkieletowych u większości pacjentów, mimo niewystępowania mialgii [33]. Statyny znamienne zwiększają męczliwość mięśni i zmniejszają zdolność do wysiłku, w szczególności u kobiet, co wykazano ostatnio w randomizowanych badaniach klinicznych i obserwacyjnych [34, 35]. Od dawna wiadomo, że wysiłek fizyczny zwiększa wrażliwość na insulinę [36]. Zwraca się również uwagę na pogłębianie postępującej z wiekiem sarkopenii (na skutek przedstawionych wcześniej statynozależnych objawów mięśniowych) [32], która przyczynia się do rozwoju oporności na insulinę, stanu przedcukrzycowego i cukrzycy [37].

Współwystępowanie metabolicznych czynników ryzyka, takich jak podwyższone stężenie glukozy na czczo (> 100 mg/dl), wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) powyżej 30 kg/m², nadciśnienie tętnicze, podwyższone stężenie triglicerydów (> 150 mg/dl), może predysponować do ujawniania się nowych przypadków cukrzycy u leczonych statynami, co wykazali Waters i wsp. w 3 dużych randomizowanych badaniach (TNT, IDEAL, SPARCL) z atorwastatyną [38]. Z kolejnej pracy tego autora wynika, że obecność 2–4 wymienionych czynników ryzyka wiąże się ze zwiększeniem liczby nowych przypadków cukrzycy o 24% (HR: 1,24; 95% CI: 1,08–1,42; $p = 0,0027$), podczas gdy nie stwierdza się tego w przypadku obecności 0–1 czynnika ryzyka (HR: 0,97; 95% CI: 0,77–1,22) [39]. Wśród pacjentów z 2–4 czynnikami ryzyka stwierdzono 448 przypadków cukrzycy w grupie 3128 leczonych atorwastatyną w dawce 80 mg/dobę i 368 przypadków w grupie 3103 leczonych małymi dawkami statyn (atorwastatyna 10 mg/d., simwastatyna 10 mg/d.). Natomiast wśród pacjentów z 0–1 czynnikiem ryzyka ujawniły się odpowiednio 142 przypadki cukrzycy na 4407 i 148 na 4418 leczonych. Jednocześnie autorzy podkreślają, że redukcja incydentów sercowo-naczyniowych w grupie leczonej atorwastatyną w dawce 80 mg/dobę była znamienna i niezależna od liczby czynników ryzyka.

Wiele mówi też pogłębiiona analiza wyników badania JUPITER w odniesieniu do występowania cukrzycy w zależności od obecności czynników ryzyka (zespół metaboliczny, nieprawidłowe stężenie glukozy na czczo lub HbA_{1c} $> 6\%$, BMI ≥ 30 kg/m²) u jego uczestników [40]. Okazało się, że obecność 1 lub więcej z tych czynników wiązała się ze wzrostem ryzyka cukrzycy o 28% (HR: 1,28; 95% CI: 1,07–1,54; $p = 0,01$), spad-

kiem występowania epizodów sercowo-naczyniowych o 39% (HR: 0,61; 95% CI: 0,47–0,79), żylnych epizodów zakrzepowo-zatorowych o 36% (HR: 0,64; 95% CI: 0,39–1,06; $p = 0,08$) oraz zgonów ogółem o 17% (HR: 0,83; 95% CI: 0,64–1,07; $p = 0,15$) w porównaniu z placebo. Jak wyliczyli autorzy, dzięki leczeniu rosuvastatyną uniknięto 134 epizodów sercowo-naczyniowych lub zgonów w odniesieniu do każdego 54 nowych przypadków cukrzycy. U osób bez czynników ryzyka cukrzycy nie stwierdzono wzrostu jej występowania (HR: 0,99; 95% CI: 0,45–2,21; $p = 0,99$), podczas gdy ryzyko epizodu sercowo-naczyniowego zmniejszyło się o 52% (HR: 0,48; 95% CI: 0,33–0,68; $p = 0,0001$), zakrzepowo-zatorowego o 53% (HR: 0,47; 95% CI: 0,21–1,03; $p = 0,05$), a zgonu o 22% (HR: 0,78; 95% CI: 0,59–1,03; $p = 0,08$). U tych uczestników badania zastosowanie rosuvastatyny spowodowało uniknięcie 86 epizodów sercowo-naczyniowych lub zgonów bez zdiagnozowania nowych przypadków cukrzycy. Wynika z tego, że korzyści z leczenia rosuvastatyną przeważają nad ryzykiem cukrzycy.

Reasumując, można przyjąć, że mechanizm występowania zwiększonego ryzyka cukrzycy podczas leczenia statynami nie jest w pełni jasny, jednakże dotychczasowe badania sugerują, kiedy i u kogo można się spodziewać tego efektu. Dlatego, aby zmniejszyć to ryzyko, należy pamiętać o pewnych zasadach. Przede wszystkim wskazane jest unikanie stosowania dużych dawek statyn u osób starszych, kobiet i Azjatów. W tych grupach można rozważyć monitorowanie stężenia glukozy na czczo, hemoglobiny glikowanej oraz insuliny na czczo. Chociaż należy zaznaczyć, że w wytycznych *European Atherosclerosis Society/European Society of Cardiology* (EAS/ESC) czy Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) nie zostało to uwzględnione [2, 4]. Warto w tym miejscu podkreślić, że istotnym postępowaniem może być eliminacja współwystępujących metabolicznych czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie, otyłość, wysokie stężenie triglicerydów czy niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL. Podstawą postępowania w kontroli tych czynników powinna być modyfikacja stylu życia, a zwłaszcza zmiana sposobu żywienia i redukcja masy ciała [41]. Można zalecić dietę śródziemnomorską, która zmniejsza stężenie insuliny na czczo u leczonych statyną oraz poprawia wskaźniki zespołu metabolicznego [42]. Należy też rozważyć zastosowanie odpowiedniej farmakoterapii.

Podsumowanie

Trzeba podkreślić, że pomimo działań niepożądanych obserwowanych podczas leczenia statynami, do których można zaliczyć zwiększone ryzyko wystąpienia nowych przypadków cukrzycy, leki te odgrywają istotną

rolę w redukcji incydentów sercowo-naczyniowych ocenianej na 20–40% [1, 43–45]. Jest to związane przede wszystkim z redukcją stężenia cholesterolu frakcji LDL, chociaż działanie pleiotropowe statyn też może mieć znaczenie. Statyny zmniejszają ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych w prewencji pierwotnej i wtórnej u chorych na cukrzycę i bez tej choroby, u mężczyzn i kobiet, a także u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, co wykazano w licznych dużych badaniach randomizowanych. To korzystne kliniczne działanie statyn zostało uwzględnione w rekomendacjach towarzystw naukowych dotyczących profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych, także w cukrzycy [2–5]. Podkreśla się również, że korzyści kliniczne ze stosowania statyn przeważają nad ewentualnym działaniem niepożądanym, jakim jest ryzyko wystąpienia cukrzycy. W badaniu JUPITER u leczonych rosuvastatyną, w porównaniu z otrzymującymi placebo, zdiagnozowano wprawdzie o 25% więcej nowych przypadków cukrzycy, ale stwierdzono również o 54% mniej zawałów serca, o 48% mniej udarów mózgu i o 20% mniej zgonów z jakiegokolwiek przyczyny [11]. Jak wspomniano wcześniej, Preiss i wsp. oszacowali, że w ciągu roku leczenia statyną może wystąpić 1 przypadek cukrzycy na 498 leczonych, a korzyść kliniczną w postaci redukcji epizodów sercowo-naczyniowych uzyskuje 1 chory na 155 leczonych [19]. Z kolei Sattar i wsp. po ekstrapolacji danych z badania *Cholesterol Treatment Trialists* (CTT), w którym uczestniczyło 71 370 pacjentów bez cukrzycy, wyliczyli, że wśród 255 leczonych statyną przez 4 lata wystąpił 1 przypadek cukrzycy indukowany tym lekiem, ale w tym samym czasie było o 9 incydentów naczyniowych mniej (zgon, zawał serca, udar, rewaskularyzacja wieńcowa) [16, 45]. Stosunek korzyści do ryzyka wynosi zatem 9:1. Sattar i wsp. oszacowali również, że leczenie statynami wiąże się z redukcją o 5,4 przypadku głównych incydentów wieńcowych (zgon wieńcowy i zawał serca bez zgonu) na 255 leczonych pacjentów w ciągu 4 lat w porównaniu z terapią kontrolną. Redukcja ta wiąże się ze zmniejszeniem stężenia cholesterolu frakcji LDL o 1 mmol/l.

Na zakończenie należy podkreślić, że statyny są głównym lekiem zmniejszającym stężenie cholesterolu frakcji LDL, a ich skuteczność kliniczna w postaci redukcji epizodów sercowo-naczyniowych została bezspornie udowodniona w licznych badaniach. Zatem stosowanie tych leków w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych, także u chorych na cukrzycę, jest uzasadnione i powinno być prowadzone zgodnie ze wskazaniami. Podczas terapii istotne jest monitorowanie działań niepożądanych, co zostało opisane w innej pracy Auterek [46]. Dla bezpieczeństwa pacjenta wskazane wydaje się również kontrolowanie metabolizmu glukozy, zwłaszcza

cza jej stężenia, szczególnie podczas stosowania dużych dawek statyn i u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem występowania cukrzycy, czyli u osób starszych, kobiet czy osób obciążonych zaburzeniami metabolicznymi.

Oświadczenie o konflikcie interesów

Autorki nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Cybulska B., Kłosiewicz-Latoszek L. Statyny 25 lat w kardiologii prewencyjnej. *Kardiolog. Pol.* 2012; 70: 511–516.
- ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 1769–1818.
- European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 1635–1701.
- Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2013. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabet. Klin.* 2013; 2 (supl. A): A1–A70.
- Standard of Medical Care in Diabetes — 2013. American Diabetes Association. *Diab. Care* 2013; 36 (supl. 1): S1–S66.
- Cybulska B., Kłosiewicz-Latoszek L. Aktualne rekomendacje dotyczące stosowania statyn — wytyczne ESC i EAS. W: Banach M., Filipiak K.J., Opolski G. (red.). Aktualny stan wiedzy na temat statyn. Wyd. Termedia, Poznań 2013: 177–182.
- Freeman D.J., Norrie J., Sattar N. i wsp. 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.
- Keech A., Hogue W., Colquhoun D. i wsp. for the LIPID Study Group. 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: 2713–2721.
- Goldstein M.R., Mascitelli L. Do statins cause diabetes? *Curr. Diab. Rep.* 2013; 13: 381–390.
- Shepherd J., Blauw M.B., Murphy M.B. i wsp. on behalf of the PROSPER Study Group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–1630.
- Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A.H. i wsp. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2195–2207.
- Mora S., Glynn R.J., Hsia J. i wsp. Statin for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation* 2010; 121: 1069–1077.
- Culver A.L., Ockene I.S., Balasubramanian R. i wsp. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Woman's Health Initiative. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172: 144–152.
- Zaharian N.L., Williams D., Bennet K. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 2013; 75: 118–124.
- Rajpathak S.N., Kumbhani D.J., Crandall J. i wsp. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diab. Care* 2009; 32: 1924–1929.
- Sattar N., Preiss D., Murray H.M. i wsp. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735–742.
- Carter A.A., Gomes T., Camacho X. i wsp. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *Br. Med. J.* 2013; 346: f2610 (doi 10.1136/bmj.f2610).
- Navarese E.P., Buffon A., Andreotti F. i wsp. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 2013; 111: 1123–1130.
- Preiss D., Seshasai S.R.K., Welsh P. i wsp. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy. *JAMA* 2011; 305: 2556–2564.
- Baker W.L., Talati R., White C.M. i wsp. Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010; 87: 98–107.
- Sukhija R., Prayaga S., Marashdeh M. i wsp. Effect of statins on fasting plasma glucose in diabetic and nondiabetic patients. *J. Investig. Med.* 2009; 57: 495–499.
- Sattar N., Taskinen M.R. Statins are diabetogenic — myth or reality? *Atheroscler.* 2012; 13 (supl.): 1–10.
- Banach M., Otocka-Kmieciak A., Czupryniak L., Rysz J. Statyny a ryzyko cukrzycy — aktualny stan wiedzy. W: Banach M., Filipiak K.J., Opolski G. (red.). Aktualny stan wiedzy na temat statyn. Wyd. Termedia, Poznań 2013: 461–471.
- Xia F., Xia L., Mihic A. i wsp. Inhibition of cholesterol biosynthesis impairs insulin secretion and voltage-gated calcium channel function in pancreatic β -cells. *Endocrinology* 2008; 149: 136–145.
- Kwak H.-B., Thalacker-Mercer A., Anderson E.J. i wsp. Simvastatin impairs ADP-stimulated respiration and increases mitochondrial oxidative stress in primary human skeletal myotubes. *Free Radic. Biol. Med.* 2012; 52: 198–207.
- Galtier F., Mura T., de Mauverger E.R. i wsp. Effect of high-dose of simvastatin on muscle mitochondrial metabolism and calcium signaling in healthy volunteers. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2012; 263: 281–286.
- Kusminski C.M., Scherer P.E. Mitochondrial dysfunction in white adipose tissue. *Trends Endocrinol. Metab.* 2012; 23: 435–443.
- Supale S., Li N., Brun T. i wsp. Mitochondrial dysfunction in pancreatic β cells. *Trends Endocrinol. Metab.* 2012; 23: 477–487.
- Chamberlain L.H. Inhibitor of isoprenoid biosynthesis causes insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett.* 2001; 507: 357–361.
- Nakata M., Nagasaka S., Kusaka I. i wsp. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycemic control. *Diabetologia* 2006; 49: 1881–1892.
- Shepherd P.R., Kahn B.B. Glucose transporters and insulin action: implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 248–257.
- Scott D., Blizzard L., Fell J. i wsp. The epidemiology of sarcopenia in community living older adults: what role does lifestyle play? *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011; 2: 125–134.
- Draeger A., Monastyrskaya K., Mohaupt M. i wsp. Statin therapy induces ultrastructural damage in skeletal muscle in patients without myalgia. *J. Pathol.* 2006; 210: 94–102.
- Golomb B.A., Evans M.A., Dimsdale J.E. i wsp. Effects of statins on energy and fatigue with exertion: results from a randomized controlled trial. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172: 1180–1182.
- Mizuno K., Tajima N., Ohashi Y., Nakamura H. Is the risk of new-onset diabetes by statins associated with diet adherence? *Int. J. Cardiol.* 2013; 166: 277.
- Roberts C.K., Hevener A.L., Barnard R.L. Metabolic syndrome and insulin resistance, underlying causes and modification by exercise training. *Compr. Physiol.* 2013; 3: 1–58.
- Khamseh M.E., Malek M., Aghili R. i wsp. Sarcopenia and diabetes: pathogenesis and consequences. *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2011; 11: 230–234.
- Waters D.D., Ho J.E., De Micco D.A. i wsp. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57: 1535–1545.

39. Waters D.D., Ho J.E., Boekholdt S.M. i wsp. Cardiovascular events reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61: 148–152.
40. Ridker P.M., Pradhan A., MacFadyen J.G. i wsp. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: on analysis from the JUPITER. *Lancet* 2012; 380: 565–571.
41. Grave R.D., Calugi S., Centis E. i wsp. Lifestyle modification in the management of the metabolic syndrome: achievements and challenges. *Diab. Metab. Syndrome Obesity: Targets and Therapy* 2010; 3: 373–385.
42. Jula A., Marniemi J., Huupponen R. i wsp. Effects of diet and simvastatin on serum lipids, insulin, and antioxidants in hypercholesterolemic men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 598–605.
43. Lardizabal J.A., Deedwania P. Lipid-lowering therapy with statins for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cardiol. Clin.* 2011; 29: 87–103.
44. Sniderman A., Thanassoulis G., Couture P. i wsp. Is lower and lower better and better? A re-evaluation of the evidence from the Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration meta-analysis for low-density lipoprotein lowering. *J. Clin. Lipid* 2012; 6: 303–309.
45. Baigent C., Keech A., Kearney P.M. i wsp. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–1278.
46. Cybulska B., Kłosiewicz-Latoszek L. Jak bezpiecznie leczyć statynami. *Choroby Serca i Naczyń* 2012; 9: 199–207.