

## NOTE INFORMATIVE COMMENTATE PER I MEDICI

A cura del Comitato di Redazione del Gruppo di Lavoro sull'Uso dei Farmaci della AUSL di Reggio E.



**Facciamo il punto su...**



**Gennaio 2013**

### Statine e rischio di diabete

Le statine rappresentano farmaci essenziali nei pazienti che hanno avuto un infarto miocardico o un ictus e in prevenzione primaria nei soggetti con alto profilo di rischio cardiovascolare (>20%).

Negli ultimi anni, tuttavia, evidenze crescenti hanno prima sollevato il dubbio e poi documentato chiaramente che le statine possono aumentare il rischio di diabete di tipo 2. La prima dimostrazione di un rapporto causale tra statine e diabete di nuova insorgenza è apparsa nel 2008 con lo studio JUPITER in cui la rosuvastatina (20mg/die) veniva confrontata con placebo in oltre 17.000 soggetti senza coronaropatia, ma con alti livelli di proteina C. Dopo 2 anni, nel gruppo di intervento si era osservata una maggiore incidenza di diabete rispetto al gruppo di controllo<sup>1</sup>. Dopo lo studio JUPITER, la relazione tra statine e diabete è stata indagata da tre metanalisi che sono giunte a conclusioni simili<sup>2-4</sup>. Una in particolare, la più importante per numerosità di studi (13 RCT) e casistica (più di 91.000 pazienti arruolati), riporta un aumento del 9% del rischio di diabete<sup>3</sup>. Il periodo di osservazione medio è stato di 4 anni per cui appare ragionevole considerare questo arco temporale come tempo medio necessario per sviluppare nuovi casi di diabete. Tradotti in termini pratici, questi dati significano che ogni 255 pazienti trattati con una statina per 4 anni si avrà un caso di diabete in più<sup>3</sup>. Uno studio recente, che ha interessato la coorte di oltre 153.000 donne americane in post-menopausa seguite dalla metà degli anni '90 nell'ambito del Women's Health Initiative, indica un incremento del rischio di diabete del 48% a 10 anni<sup>5</sup>. Il risultato va accettato come conferma dell'effetto diabetogeno delle statine, mentre l'entità della stima, trattandosi di uno studio osservazionale, appare poco attendibile. L'effetto diabetogeno è un effetto di classe, comune a tutte le statine. Le metanalisi in cui i pazienti sono stati stratificati per tipo di statina (atorvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina) non hanno rilevato differenze nell'incidenza di diabete tra le varie molecole<sup>2,3</sup>. Dati analoghi vengono riportati per alte dosi di atorvastatina (80mg) e simvastatina (80mg)<sup>4</sup>.

I soggetti maggiormente predisposti all'insorgenza di diabete sono quelli con glicemia >100mg/dl, trigliceridi >150mg/dl, BMI>30 (fattori comunemente associati alla sindrome metabolica) e con storia di ipertensione arteriosa<sup>6</sup>. La coesistenza di alterata tolleranza al glucosio, ipertrigliceridemia, obesità e ipertensione aumenta di 20 volte il rischio di diabete<sup>6</sup>. Le statine interferirebbero con il segnale insulinico direttamente o indirettamente, ma si ipotizza anche che l'infiammazione muscolare indotta dalle statine possa avere un effetto iperglicemizzante. La solidità dei dati ha spinto la FDA statunitense a emanare una nota di allerta e a citare lo sviluppo di diabete tra gli effetti indesiderati nel foglio illustrativo delle statine<sup>7</sup>.

**Cosa cambierà in futuro?** Nulla in prevenzione secondaria, perché il beneficio del trattamento, inteso come rapporto tra morti evitate per effetti benefici e morti associate alle complicanze del diabete (a 10 anni) risulta nettamente superiore (da 74 a 171 volte) ai potenziali rischi di decessi indotti da diabete<sup>8</sup>. In prevenzione primaria, invece, l'utilizzo delle statine sembra comportare più rischi che benefici concreti e andrà valutato attentamente caso per caso.

#### Bibliografia

1. Ridker PM et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-protein. *N Engl J Med* 2008; 359:2195-207. 2. Rajpathak SN et al. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2009; 32:1924-9. 3. Sattar N et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375:735-42. 4. Preiss D et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305:2556-64. 5. Culver AL et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2012; 172:144-52. 6. Waters DD et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1535-45. 7. FDA Drug Safety Communication (28/2/2012) [www.fda.gov](http://www.fda.gov). 8. Battaglia A, Crisafulli C. Statine e diabete. [www.dialogosuifarmaci.it](http://www.dialogosuifarmaci.it) (12/2012).

Per approfondimenti sul tema e/o ricerche mirate si può fare riferimento alla Segreteria del Dipartimento Farmaceutico della AUSL di Reggio Emilia (e-mail: [info.farmaceutico@ausl.re.it](mailto:info.farmaceutico@ausl.re.it); tel:0522-339020;0522-335795