

STATINE, RISCHIO DI DMT₂ E DI OBESITÀ

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Le **statine** rappresentano i farmaci di elezione per la **riduzione del rischio cardiovascolare in associazione alla dieta mediterranea e all'esercizio fisico regolare**. L'inibizione dell'enzima 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A reductasi (HMGCR) riduce la sintesi di colesterolo e aumenta i recettori epatici per LDL-colesterolo, con l'effetto finale di ridurre i livelli circolanti di LDL-colesterolo.

Recenti meta-analisi hanno documentato che la terapia con statine, mediante un meccanismo tuttora ignoto, aumenta modestamente il rischio di incidenza di DMT₂, con una correlazione con il tipo e la dose di statina usata (1,2).

Di recente Swerdlow et al (3) hanno verificato se il meccanismo dipenda dall'inibizione dell'attività di HMGCR, prendendo in esame due polimorfismi nucleotidici del gene *HMGCR* (rs17238484 e rs12916) associati a ridotti livelli di colesterolo LDL e considerati come surrogati dell'inibizione dell'attività di questo enzima da parte delle statine. Una meta-analisi di 43 studi genetici in 223.463 soggetti ha esaminato l'associazione di questi polimorfismi con lipidemia, glicemia, insulinemia, BMI, circonferenza vita, prevalenza e incidenza di DM tipo 2. Questo studio dimostra che l'allele G del polimorfismo rs17238484 si associa a:

1. riduzione media del colesterolo LDL di 2 mg/dL (IC95% 1.5-3);
2. aumento di:
 - a. peso corporeo di 0.30 kg (0.18-0.43),
 - b. circonferenza vita di 0.32 cm (0.16-0.47),
 - c. insulina plasmatica dell'1.62% (0.53-2.72) e
 - d. glicemia dello 0.23% (0.02-0.44).

Il polimorfismo rs12916 ha mostrato simili effetti su colesterolo LDL, peso corporeo e circonferenza vita.

Inoltre, si è evidenziato che il rischio di DMT₂ aumenta in presenza dell'allele G del polimorfismo rs17238484 (*odds ratio* [OR] 1.02, IC95% 1.00-1.05) così come con l'allele T del polimorfismo rs12916 (OR 1.06, IC95% 1.03-1.09).

In 129.170 soggetti valutati in studi randomizzati controllati, **le statine hanno:**

1. ridotto i livelli di colesterolo LDL di 36 mg/dL (IC95% 7-65) dopo 1 anno di *follow-up*;
2. **modificato il peso corporeo** dopo 4.2 anni (*range* 1.9-6.7) di *follow-up*:
 - a. aumentandolo di 0.24 kg (IC95% 0.10-0.38) in tutti gli studi;
 - b. aumentandolo di 0.33 kg (IC95% 0.24-0.42) negli studi controllati con braccio *placebo* o braccio di cura *standard*;
 - c. riducendolo di 0.15 kg (IC95% CI -0.39 - +0.08) negli studi con dose intensiva vs quelli con dose moderata di statina;
3. **aumentato il rischio di DMT₂** (OR 1.12, IC95% 1.06-1.18, in tutti gli studi; OR 1.11, IC95% 1.03-1.20, negli studi controllati con braccio *placebo* o braccio di cura *standard*; OR 1.12, IC95% 1.04-1.22, negli studi con dose intensiva vs dose moderata di statina).

In **conclusione**, lo studio conferma **un lieve aumento del rischio di DMT₂ in corso di terapia con le statine, mediato** almeno in parte **dall'inibizione dell'attività dell'enzima HMGCR e dall'aumento del peso corporeo**. Il lieve aumento di rischio di incidenza di DMT₂ è **controbilanciato dal preponderante effetto favorevole di riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare** osservato anche nei pazienti diabetici. Questo studio non modifica le indicazioni terapeutiche correnti, ma pone l'accento sull'**importanza della dieta e dell'esercizio fisico durante la terapia con statine**.

Bibliografia

1. Sattar N, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* [2010, 375: 735-42](#).
2. Navarese EP, et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* [2013, 111: 1123-30](#).
3. Swerdlow DI, et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet* [2015, doi: 10.1016/S0140-6736\(14\)61183-1](#).
4. Branchi A. Trattamento farmacologico delle dislipidemie. [Endowiki](#).



Massimo Procopio (mprocopio@cittadellasalute.to.it)
SCDU Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, AOU Città della Salute e della Scienza,
Torino

A cura di:
Renato Cozzi