

## L'EFFETTO DIABETOGENO DELLE STATINE DEVE LIMITARNE L'USO NEI DIABETICI?

Coordinatori

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

Editor

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

### Premessa

Il ruolo del diabetologo non deve più essere limitato al mero controllo glicemico, bensì deve estendersi alla gestione del paziente a 360 gradi, in particolare relativamente al rischio cardio-vascolare (CV), che rappresenta forse il più critico degli elementi che caratterizzano l'approccio clinico al paziente diabetico. Anche gli studi registrativi dei nuovi farmaci anti-diabetici hanno nel controllo delle complicanze CV obiettivi più caratterizzanti del semplice controllo glicemico.

In tale scenario emerge l'importanza delle statine, che rappresentano un presidio fondamentale della prevenzione CV primaria e secondaria: recenti evidenze hanno però confermato un loro possibile ruolo "diabetogeno" ed è necessario chiarire se e in che misura questo eventuale rischio debba influenzare le nostre scelte terapeutiche.

### Lo studio (1)

Un recente studio statunitense **retrospettivo di coorte appaiata**, condotto in pazienti di almeno 30 anni e con diagnosi di diabete (DM) effettuata durante il periodo di studio, assicurati dall'US *Department of Veterans Affairs* negli anni 2003-2015, aveva l'**obiettivo** di valutare la progressione del DM dopo l'inizio della terapia con statine. L'**end-point** composito della progressione del DM comprendeva nuova assunzione di insulina, aumento del numero di farmaci ipoglicemizzanti, incidenza di 5 o più misurazioni della glicemia  $\geq 200$  mg/dL o nuova diagnosi di chetoacidosi o DM non controllato.

Dei 705 774 pazienti idonei, sono state create **83 022 coppie di utilizzatori di statine** (simvastatina 63.4%, atorvastatina 12.4%, rosuvastatina 10.5%, pravastatina 9.5%) e **comparatori attivi** (in questo caso i pazienti in terapia con soli inibitori di pompa, data l'alta diffusione di questo tipo di terapie). L'età media dei partecipanti era di 60.1 anni, 94.9% uomini.

L'analisi dei dati ha rilevato che **l'uso di statine era associato alla progressione del DM**: rispetto ai controlli coloro che le assumevano avevano, infatti, maggiori probabilità di:

- iniziare un nuovo trattamento con insulina (*odds ratio* — OR — 1.16, limiti di confidenza — IC — al 95% 1.12-1.19);
- sviluppare iperglicemia persistente (OR 1.13, IC 95% 1.10-1.16);
- avere complicanze glicemiche acute (OR 1.24, IC 95% 1.19-1.30);
- ricevere prescrizioni di farmaci ipoglicemizzanti (OR 1.41, IC 95% 1.38-1.43).

L'analisi secondaria ha dimostrato una relazione dose-risposta:

- maggior riduzione di LDL e colesterolo associata a maggiore progressione del DM;
- pazienti che facevano trattamenti più intensivi con le statine avevano maggior rischio di sviluppare DM.

### Commenti e conclusioni

Questo studio retrospettivo ha rilevato che l'uso di statine era associato alla progressione del DM, inclusa una maggiore probabilità di inizio del trattamento con insulina, iperglicemia significativa, complicanze glicemiche acute e aumento del numero di prescrizioni per classi di farmaci ipoglicemizzanti. Il rapporto rischio-beneficio dell'uso di statine nei pazienti diabetici dovrebbe quindi prendere in considerazione i suoi effetti glucometabolici.

I dati della letteratura ci forniscono due certezze:

- sicuro effetto pro-diabetogeno dell'impiego delle statine;
- riduzione importante delle complicanze CV dovuto all'impiego delle statine.

Nell'analizzare il rapporto rischio/beneficio si può ipotizzare che l'incidenza di nuovi casi di DM nei pazienti trattati con statine sia dell'ordine dell'1%/anno. Si tratta ovviamente di un dato grezzo, frutto dell'esperienza personale di alcuni autori, che non tiene conto della possibile differenza di rischio legata alle singole molecole (ma mai dimostrata con certezza) e della diversa incidenza secondo il dosaggio della statina e la storia individuale di ogni paziente (dato invece ampiamente dimostrato). Inoltre, esiste la concreta necessità di modificare la



terapia per un controllo glicemico non più adeguato.

Se andiamo però ad analizzare i benefici, sappiamo che è sufficiente ridurre di 2 mmol il colesterolo LDL per prevenire un numero consistente di eventi CV e questo oggi è possibile nella maggior parte dei casi solo utilizzando le statine. La decisione di utilizzare una statina dovrebbe sempre tenere in considerazione quindi il rapporto rischio/beneficio individuale.

È chiaro che **in pazienti ad elevato rischio di eventi CV, i benefici clinici CV legati all'uso della statina sorpassano di gran lunga il rischio di sviluppare DM**. Anche se il paziente sviluppa DM2, il rischio associato agli eventi CV legato alla dislipidemia risulta di gran lunga superiore a quello propriamente legato al DM e all'iperglicemia. Prima di prescrivere la terapia con una statina si dovrebbe comunque valutare in ciascun paziente non solo il rischio di eventi CV, ma anche il rischio di sviluppare DM2. I possibili benefici e conseguenze del trattamento con statine dovrebbero quindi essere discussi direttamente con il paziente, che dovrebbe al contempo essere incoraggiato a intraprendere gli appropriati cambiamenti di stile di vita, al fine di ridurre sia il rischio di eventi CV che di sviluppare DM2.

**Tutti i pazienti da sottoporre a terapia con statina dovrebbero essere valutati per il rischio di sviluppare DM2 prima di iniziare la statina e durante il trattamento. La terapia con statina non va sospesa nel paziente che sviluppa DM2 durante trattamento ipolipemizzante**, dal momento che le evidenze attuali suggeriscono che anche in questi pazienti i benefici CV attesi superano di gran lunga i rischi legati al DM2, quando appropriatamente controllato.

Dobbiamo per ultimo tenere presente che oggi abbiamo a disposizione altri farmaci, che ottengono importanti riduzioni del colesterolo LDL e non sembrano al momento gravati da interferenze con il DM: si dovranno pertanto valutare anche queste nuove opzioni terapeutiche.

#### Bibliografia

1. Mansi IA, Chansard M, Lingvay I, et al. Association of statin therapy initiation with diabetes progression. A retrospective matched-cohort study. *JAMA Intern Med* [2021, 181: 1562-74](#).