



Statines en het risico van diabetes

Referentie

Crandall JP, Mather K, Rajpathak SN, et al. Statin use and risk of developing diabetes: results from the Diabetes Prevention Program. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;5:e000438. DOI: 10.1136/bmjdr-2017-000438

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Het risico op diabetes onder behandeling met een statine werd vroeger reeds vermeld in Minerva (1,2). Meerdere meta-analyses van RCT's en een 10-tal cohortstudies hebben dit bevestigd (3). Het risico lijkt groter te zijn naargelang de sterkte van het statine (4) en des te groter wanneer de streefwaarde voor LDL-cholesterol in de studie lager is (5). Al lijkt dit risico klein te zijn (in de orde van 1 extra geval van diabetes voor +/-255 patiënten die gedurende 4 jaar aan een statine zijn blootgesteld in de belangrijkste dubbelblinde vergelijkende studies die statines met klinische uitkomstmaten evalueerden (3)). We moeten onderlijnen dat het ontstaan van diabetes nooit een primaire uitkomstmaat was en dat dit nooit op een systematische manier onderzocht werd.

Post-hoc analyse van een RCT

Crandall et al. publiceerden in 2017 een post-hoc analyse van een RCT, nl. het Diabetes Prevention Program (6). Deze RCT evalueerde op een vergelijkende manier 3 interventies die als doel hadden het ontstaan van diabetes te voorkomen of uit te stellen in een Amerikaanse cohort van 3 224 patiënten van minstens 25 jaar, met een hoog risico op het voorkomen van diabetes (BMI ≥ 24 kg/m², nuchtere glykemie tussen 95 en 125 mg/dl en glucose-intolerantie (glykemie tussen 140 en 199 mg/dl 2 uur na de inname van 75 g glucose)). Behalve informatie over gezonde voeding en fysieke activiteiten waren de behandelingen: intensieve levenswijzaanpassingen, metformine of placebo. In hun hier genoemde publicatie analyseerden Crandall et al. onder andere het voorkomen van diabetes na het starten van een behandeling met statine tijdens de studie met een follow-up van 10 jaar. De percentages van patiënten die aan deze conditie (inname van een statine voor het ontstaan van diabetes) beantwoordden, waren 33 tot 37% naargelang de groep (geen significante verschillen tussen de groepen). Voor het volledige cohort samen is de hazard ratio die met de inname van een statine (versus niet-inname) geassocieerd is 1,36 met 95% BI van 1,17 tot 1,59, zonder significant verschil tussen de 3 interventies. Wat betreft de relatie tussen het ontstaan van diabetes en de duur van de blootstelling aan een statine (enkel rekening houdend met de patiënten die tijdens de studie met een statine begonnen), is een langere innameduur significant geassocieerd met een groter risico in de groep met levenswijzaanpassingen, zonder significant verschil in de andere groepen. In deze cohort ziet men geen verschil naargelang de kracht van het statine (maar de dosis is niet bekend) noch naargelang de aanpassing van het LDL-cholesterolgehalte. De progressie naar diabetes lijkt vlugger te gebeuren in de placebogroep. Als belangrijkste tekortkomingen van deze analyse vermelden we het post-hoc design, het feit dat de patiënten zelf tijdens controlebezoeken het wel of niet nemen van een statine moesten rapporteren, het niet vermelden van de dosis van het statine (simvastatine en atorvastatine zijn het meest gebruikt) en de afwezigheid voor alle patiënten van de studie van gemeenschappelijke criteria voor het wel of niet voorschrijven van een statine (keuze overgelaten aan de behandelende arts).

Ook anti-PCSK9?

Voor een recentere klasse van hypolipemiërende middelen, waarover we reeds spraken in Minerva (7,8), toont een recente systematische review (9) van 20 RCT's (68 123 patiënten) aan dat PCSK9-inhibitoren gepaard gaan met een stijging van nuchtere glykemie (gestandaardiseerd gewogen gemiddeld verschil van 0,14 met 95% BI van 0,12 tot 0,16) en van HbA1c (gestandaardiseerd gemiddeld verschil van 0,08 met 95% BI van 0,06 tot 0,10) versus placebo. De incidentie van diabetes is nochtans niet significant toegenomen (RR van 1,04 met 95% BI van 0,96 tot 1,13; $I^2=0\%$, $p=0,427$) maar dat moet nog worden geëvalueerd op lange termijn (mediane opvolging van 78 weken in de studies). Een exploratieve studie door dezelfde auteurs uitgevoerd toont een associatie tussen een toegenomen risico in het voorkomen van diabetes en de kracht en de duur van een behandeling met anti-PCSK9, zonder precieze evaluatie van het risico van de ontwikkeling van diabetes in deze populatie.

Besluit

Deze post-hoc analyse van een RCT toont een toename van het risico op diabetes bij risicopatiënten voor het ontwikkelen van diabetes (overgewicht, hoge nuchtere glykemie, glucose-intolerantie) die een statine innemen. Deze toename is in verhouding tot de duur van de behandeling. De criteria voor het voorschrijven van een statine worden niet gepreciseerd in deze publicatie (noch in het protocol van de originele studie).

Voor de praktijk

Het risico op het ontstaan van diabetes tijdens een behandeling met een statine wordt momenteel goed erkend in de aanbevelingen voor goede praktijkvoering. Dat risico mag nochtans niet botsen met het potentiële voordeel van een dergelijke behandeling wanneer ze geïndiceerd is (10) noch met het voordeel van dergelijke behandeling in geval van diabetes waarbij het cardiovasculaire risico hoger is (11,12). Laten we eraan herinneren dat bij de patiënten zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis de toediening van een statine op lange termijn alleen de vasculaire of totale mortaliteit statistisch significant doet dalen bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico. Nochtans bestaan er geen gevalideerde en universeel aanvaarde drempelwaarden voor het risico (13). Tevens is het belangrijk om diabetes op te sporen (en te behandelen) bij patiënten die behandeld worden met een statine (13), meer in het bijzonder omdat de hier besproken publicatie aantoont dat het gaat over patiënten met een hoger risico op diabetes (toegenomen risico van 30% versus niet-inname).

Referenties zie website