

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Η διαβητογόνος δράση των στατινών Αποτέλεσμα της κατηγορίας, μηχανισμοί και επιλογές

Αν και οι στατίνες αποτελούν μια από τις πλέον καταξιωμένες θεραπείες για την πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων, δεδομένα δείχνουν ότι τα φάρμακα αυτά πιθανόν ενέχονται στην εμφάνιση νεοεμφανιζόμενου σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2), ειδικά σε πληθυσμούς αυξημένου κινδύνου. Ενέχονται πιθανοί μηχανισμοί είτε στην παραγωγή ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος είτε στο επίπεδο ανταπόκρισης των κυττάρων-στόχων (ιδίως των μυϊκών κυττάρων), οι οποίοι επιταχύνουν την εκδήλωση ΣΔ2. Η συχνότητα εμφάνισης ΣΔ2 σε ασθενείς οι οποίοι τελούν υπό θεραπεία με στατίνη ποικίλλει ανάλογα με τη μελέτη. Ωστόσο, φαίνεται να είναι, κατά μέσο όρο, περίπου 9% και να σχετίζεται όχι μόνο με το είδος της λαμβανόμενης στατίνης και τη δόση της θεραπείας, αλλά και με τη συνύπαρξη προδιαβήτη ή μεταβολικού συνδρόμου. Σίγουρα, στον υπολογισμό οφέλους/κινδύνου, τα οφέλη των στατινών από τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου υπερτερούν του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ2, αφού για κάθε ένα επί πλέον περιστατικό ΣΔ2 εκδηλώνονται 5 λιγότεροι θάνατοι από καρδιαγγειακά επεισόδια με τη χορήγηση στατινών. Αν και πρόκειται μάλλον για ανεπιθύμητη ενέργεια της κατηγορίας γενικά, δεν φαίνεται να είναι ίδιες όλες οι στατίνες, καθώς για την πιταβαστατίνη δεν έχει διαπιστωθεί επιβεβαιωμένη ένδειξη κινδύνου ανάπτυξης ΣΔ2, ούτε σε μελέτες παρακολούθησης της ασφάλειας μετά την κυκλοφορία στην αγορά ούτε σε προοπτικές μελέτες. Έτσι, δεδομένα από πιο μακροχρόνιες μελέτες θα είναι χρήσιμα στην περαιτέρω κατανόηση της συγκεκριμένης ανεπιθύμητης ενέργειας.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η δυσλιπιδαιμία αποτελεί μείζονα παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου και οι στόχοι που έχουν τεθεί σε σχέση με τα επίπεδα της χοληστερόλης των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-C) είναι όλο και πιο αυστηροί.<sup>1</sup> Ως εκ τούτου, οι στατίνες, φάρμακα που μειώνουν τα επίπεδα της LDL-C μέσω αναστολής του μονοπατιού του μεβαλονικού στο επίπεδο της HMG-CoA αναγωγάσης, αποτελούν εξαιρετικά διαδεδομένους θεραπευτικούς παράγοντες με ευρύτατη χρήση για την πρωτογενή και τη δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων.<sup>2</sup> Η αναστολή της HMG-CoA αναγωγάσης μειώνει τα ενδοκυττάρια επίπεδα χοληστερόλης και οδηγεί στην ενεργοποίηση μιας πρωτεάσης, η οποία με τη σειρά της διασπά πρωτεΐνες πρόσδεσης του ρυθμιστικού στοιχείου στερολών (SREBP) από το ενδοπλασματικό δίκτυο. Η μετάθεση του SREBP προς τον πυρήνα ενεργοποιεί την έκφραση του γονιδίου

του υποδοχέα των LDL-C. Η ενισχυμένη έκφραση του υποδοχέα των LDL-C αυξάνει τη διά μέσου του υποδοχέα ενδοκυττάρωση της LDL-C και μειώνει την LDL-C στον ορό.<sup>3</sup>

### 2. ΔΙΑΒΗΤΟΓΟΝΟΣ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ

Οι στατίνες είναι μία από τις τέσσερις κατηγορίες καρδιολογικών φαρμάκων (μαζί με τους β-αναστολείς, τη νιασίνη και τα θειαζιδικά διουρητικά), η χρήση των οποίων σχετίστηκε με εμφάνιση νέου σακχαρώδους διαβήτη.<sup>4</sup> Αν και είχαν υπάρξει μεμονωμένες αναφορές για αυξημένη επίπτωση νεοεμφανιζόμενου σακχαρώδους διαβήτη (ΝΕΔ) σε ασθενείς υπό αγωγή με στατίνες, η μελέτη JUPITER το 2008 έδειξε 26% υψηλότερη επίπτωση ΝΕΔ στην ομάδα της ροσουβαστατίνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (placebo).<sup>5</sup> Μεταγενέστερη δημοσίευση από αυτή τη μελέτη, το 2012, κατέγραψε το συνολικό όφελος έναντι του κινδύνου, συμπεραίνοντας ότι τα οφέλη της θεραπείας με

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2018, 35(3):351-357  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2018, 35(3):351-357

Κ. Αλουμανής,<sup>1</sup>  
Ν. Παπάνας,<sup>2</sup>  
Ε. Λυμπερόπουλος<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ιδιωτικό Ιατρείο, Αθήνα  
<sup>2</sup>Διαβητολογικό Κέντρο, Β' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη  
<sup>3</sup>Ιατρείο Λιπιδίων-Παχυσαρκίας και Διαβητολογικό Ιατρείο, Β' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Induction of diabetes mellitus by statins: A class effect? Underlying mechanisms and options

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Δυσλιπιδαιμία  
Νεοεμφανιζόμενος σακχαρώδης διαβήτης  
Στατίνες

Υποβλήθηκε 9.6.2017  
Εγκρίθηκε 21.6.2017

ροσουβαστατίνη στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα υπερτερούν του κινδύνου εμφάνισης διαβήτη, περιλαμβανομένων των ασθενών με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη.<sup>6</sup> Η χορήγηση πραβαστατίνης στη μελέτη WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) το 2001 είχε συνδυαστεί με χαμηλότερα, έως και 30%, ποσοστά εμφάνισης διαβήτη. Ωστόσο, τόσο μια μεταγενέστερη ανάλυση με χρήση διαφορετικών κριτηρίων διαβήτη, όσο και νεότερες μελέτες της πραβαστατίνης έδειξαν αντιφατικά αποτελέσματα.<sup>7</sup>

Οι μετα-αναλύσεις των κλινικών μελετών των στατινών σε σχέση με την παρουσία ΝΕΔ επιβεβαίωσαν την ύπαρξη αυξημένου κινδύνου. Συγκεκριμένα, οι Sattar et al έδειξαν αυξημένο, κατά 9%, κίνδυνο ΝΕΔ στις ομάδες των στατινών, εύρημα το οποίο μεταφράζεται ως ένα επί πλέον περιστατικό ΣΔ2 για κάθε 5 λιγότερους θανάτους από καρδιαγγειακά επεισόδια που επιτυγχάνονται με τη χορήγηση στατινών.<sup>8</sup> Ο εν λόγω κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς που λάμβαναν μεγαλύτερες δόσεις έναντι μικρότερων. Έτσι, η εντατικοποιημένη αγωγή συνεπάγεται δύο περισσότερα περιστατικά ΝΕΔ, αλλά 6,5 λιγότερα περιστατικά καρδιαγγειακών επεισοδίων έναντι των ασθενών που λάμβαναν μέτριες δόσεις (μετα-ανάλυση 5 τυχαίοποιημένων μελετών με 32.752 ασθενείς, number needed to treat [NNT]=155 και number needed to harm [NNH]=498).<sup>9</sup> Η συνύπαρξη παραγόντων κινδύνου για εμφάνιση διαβήτη, όπως η αυξημένη γλυκόζη νηστείας, η παχυσαρκία, τα υψηλά τριγλυκερίδια και το ιστορικό υπέρτασης (δηλαδή τα στοιχεία που συναθροίζουν το μεταβολικό σύνδρομο) δείχνει να είναι συχνότερη σε ασθενείς υπό αγωγή με ατορβαστατίνη, οι οποίοι εμφανίζουν ΝΕΔ.<sup>10</sup>

Πληθυσμιακές μελέτες καταγράφουν μεγαλύτερη επίπτωση ΝΕΔ (18–99%) σε άτομα που λάμβαναν στατίνη σε σύγκριση με τις μετα-αναλύσεις κλινικών μελετών (στις οποίες το εύρημα αυτό δεν αποτελούσε πρωτεύον καταληκτικό σημείο).<sup>11</sup> Πολύ πρόσφατη δημοσίευση, που αφορά σε μετα-ανάλυση μελετών παρατήρησης, επισημαίνει ότι συνήθως οι κλινικές μελέτες είναι πολύ σύντομες σε διάρκεια και έχουν μικρό δείγμα και διαφορετικά κριτήρια για τη διάγνωση ΣΔ. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μετα-ανάλυσης δείχνουν ότι η αύξηση του σχετικού κινδύνου ΝΕΔ είναι συνολικά 44% (61% για τη ροσουβαστατίνη και 49% για την ατορβαστατίνη) και αποτελεί ανεπιθύμητη ενέργεια κατηγορίας φαρμάκων. Ωστόσο, αν και η πιταβαστατίνη δεν περιλήφθηκε στη συγκεκριμένη μετα-ανάλυση λόγω έλλειψης μελετών, γίνεται ειδική αναφορά στην ουδέτερη επίδρασή της στον μεταβολισμό της γλυκόζης, βάσει της παρατιθέμενης βιβλιογραφίας, και συνιστάται εκτίμηση των μακροπρόθεσμων επιδράσεων της ως προς τη διαβητογόνο δράση. Επί πλέον, οι συγγραφείς υπογραμμίζουν τη μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των μελετών που συμπεριλήφθηκαν σε αυτή τη μετα-ανάλυση.<sup>12</sup>

Η αύξηση του ΝΕΔ ίσως είναι αρκετά μεγαλύτερη σε ειδικές ομάδες πληθυσμού. Συγκεκριμένα, η ανάλυση της κοόρτης Metabolic Syndrome in Men (METSIM) (8.749 Φινλανδοί άρρενες μη διαβητικοί, ηλικίας 45–73 ετών που παρακολούθηθηκαν για 5,9 έτη, 2.142 [24,5%] ήταν υπό στατίνες) έδειξε 46% αύξηση κινδύνου για ΝΕΔ. Ο κίνδυνος ΝΕΔ ήταν δυο-εξαρτώμενος και διαπιστώθηκε μείωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη κατά 24% και της έκκρισης ινσουλίνης κατά 12%.<sup>13</sup> Αντίστοιχα, σε μια μελέτη κοόρτης στην Αυστραλία παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος ΝΕΔ κατά δυο-εξαρτώμενο τρόπο (17% στις χαμηλότερες δόσεις και 51% στις υψηλότερες δόσεις) σε ηλικιωμένες γυναίκες που λάμβαναν στατίνες.<sup>14</sup> Φαίνεται ότι η διαβητογόνο δράση των στατινών, αν και ήπια, είναι πολύ πιο έντονη όσο αυξάνει η γλυκόζη, τα τριγλυκερίδια και ο δείκτης μάζας σώματος, τρεις μεταβλητές οι οποίες μπορεί να χαρακτηρίσουν ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο για ανάπτυξη ΝΕΔ που συσχετίζεται με τη χορήγηση στατινών.<sup>15</sup> Επί πλέον, η μεγάλη μείωση της LDL-C –που πιθανόν αντιπροσωπεύει χορήγηση ισχυρότερων στατινών– σχετίζεται με μεγαλύτερη επίπτωση ΝΕΔ (13% και 29% αύξηση επίπτωσης σε μείωση της LDL-C κατά 30–40% και 40–50%, αντίστοιχα).<sup>16</sup> Οι συγγραφείς της συγκεκριμένης δημοσίευσης προτείνουν την προληπτική παρακολούθηση της γλυκόζης ασθενών υψηλού κινδύνου που επιτυγχάνουν >30% μείωση της LDL-C.<sup>16</sup>

Σε περίπτωση συγχορήγησης στατινών με εξετιμίμπη, φαίνεται ότι αν και η χορήγηση ισχυρότερων στατινών συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο ΝΕΔ σε προδιαβητικούς ασθενείς, η χορήγηση εξετιμίμπης έχει ουδέτερη επίδραση.<sup>17</sup>

### 3. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΩΝ ΑΡΧΩΝ

Η συγκέντρωση σημαντικού βαθμού ενδείξεων για τη συσχέτιση των στατινών με ΝΕΔ οδήγησε τόσο την Υπηρεσία Ελέγχου Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (Food and Drug Administration, FDA), όσο και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicine Agency, EMA) να ζητήσουν την προσθήκη προειδοποίησης για τον κίνδυνο ΝΕΔ σε όλες τις Περιλήψεις Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) των εμπορικά διαθέσιμων στατινών. Η επισήμανση της πιθανότητας «*επίδρασης των στατινών στην εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη και στην αύξηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA<sub>1c</sub>) ή και της γλυκόζης νηστείας του πλάσματος*» συνοδεύεται από τη σύσταση για παρακολούθηση των ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο, αλλά και μια διαβεβαίωση ότι το ισοζύγιο κινδύνου-οφέλους παραμένει σαφώς θετικό υπέρ των στατινών. Σε συνέχεια των δεδομένων μελετών και μετα-αναλύσεων, οι περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες ενσωμάτωσαν την πρόβλεψη του σχετικού κινδύνου.<sup>18</sup> Έτσι, σύμφωνα με

τις αναθεωρημένες οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης για τη Διάγνωση και την Αντιμετώπιση των Δυσλιπιδαιμιών, η χορήγηση των στατινών συσχετίζεται με μια μικρή (κατά 9%) αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ΝΕΔ, η οποία είναι δοσοεξαρτώμενη, πιο συχνή σε γυναίκες και σε ασθενείς με προδιαβήτη, καθώς και σε ασθενείς με τα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου.<sup>18</sup>

Τα παραπάνω επαναλαμβάνονται και στις πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης (European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society, ESC/EAS), όπου ως κατακλείδα επιβεβαιώνεται ότι η απόλυτη μείωση του κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς υψηλού κινδύνου αντισταθμίζει τις πιθανές αρνητικές συνέπειες μιας μικρής αύξησης της συχνότητας εμφάνισης του διαβήτη.<sup>19</sup> Αν και υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν μια πιθανή προστατευτική δράση των στατινών έναντι των μικροαγγειακών επιπλοκών σε ασθενείς που τις έλαβαν πριν από τη διάγνωση του διαβήτη,<sup>20</sup> θα χρειαστεί περισσότερη έρευνα σχετικά με τη μακροπρόθεσμη επιβάρυνση του ΝΕΔ σε ασθενείς υπό αγωγή με στατίνες.

#### 4. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΙΑΒΗΤΟΓΟΝΟΥ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ

Η συσχέτιση στατινών και ΝΕΔ οδήγησε στην ανάγκη εξήγησης των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Πολλοί μηχανισμοί προτάθηκαν, οι οποίοι εμπλέκουν τόσο τη λειτουργικότητα του β-κυττάρου, όσο και την ευαισθησία των περιφερικών ιστών στην ινσουλίνη.

##### 4.1. Στο επίπεδο του β-κυττάρου

Φαίνεται ότι οι στατίνες επιδρούν με πολλαπλούς μηχανισμούς στα β-κύτταρα του παγκρέατος,<sup>21-26</sup> μερικοί από τους οποίους παρατίθενται πιο κάτω: (α) Μειώνουν την έκφραση του mRNA και της πρωτεϊνικής σύνθεσης των γλυκοζομεταφορέων 2 (glucose-transporter 2, GLUT2), ελαττώνοντας την πρόσληψη γλυκόζης, (β) επάγουν την έκφραση των LDL-C υποδοχέων, αυξάνοντας έτσι την ενδοκυττάρια συγκέντρωση χοληστερόλης. Η αύξηση της ενδοκυττάριας χοληστερόλης πιθανόν επηρεάζει αρνητικά τη λειτουργία των β-κυττάρων, τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωσή τους, (γ) μειώνουν το συνένζυμο Q10 (CoQ10), αφού αναστέλλουν την οδό του μεβαλονικού, επηρεάζοντας αρνητικά τη μιτοχονδριακή μεταφορά ηλεκτρονίων και την παραγωγή ATP. Το ATP είναι ένας ουσιαστικός ρυθμιστής της έκκρισης ινσουλίνης μέσω δράσης στους διαύλους K<sup>+</sup>-ATP, με αποτέλεσμα την εκπόλωση της μεμβράνης των β-κυττάρων και επακόλουθα το άνοιγμα των διαύλων ασβε-

στίου, (δ) αναστέλλουν τους διαύλους ασβεστίου τύπου L και κατά συνέπεια την αύξηση των επιπέδων ασβεστίου εντός του κυτταροπλάσματος, διαδικασία που απαιτείται για την έκκριση ινσουλίνης και (ε) μειώνουν τη σύνθεση ισοπρένιων, επηρεάζοντας τη μετα-μεταφραστική τροποποίηση των μικρών πρωτεϊνών G, οι οποίες είναι σημαντικές για την εξωκυττάρωση των κοκκίων που περιέχουν ινσουλίνη.

##### 4.2. Στο επίπεδο των περιφερικών ιστών

Στο επίπεδο των περιφερικών ιστών οι στατίνες φαίνεται να επιτείνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω των πιο κάτω πιθανών μηχανισμών:<sup>21-26</sup> (α) Μειωμένη κινητοποίηση του GLUT-4 προς την κυτταρική μεμβράνη, ως αποτέλεσμα της αγωγής με στατίνες, έχει ως επακόλουθο υπεργλυκαιμία και υπερινσουλιναίμια. (β) Μειωμένη γλυκοζυλίωση και μεταφορά στη μεμβράνη των ώριμων υποδοχέων ινσουλίνης. (γ) Η θεραπεία με στατίνες ελαττώνει σημαντικά ενδοκυττάρια μεταβολικά παράγωγα, όπως τα ισοπρενοειδή, προκαλώντας μείωση των ενδοκυττάρων σημάτων που συσχετίζονται με τη δράση των γλυκοζομεταφορέων 4 (GLUT-4) και την πρόσληψη γλυκόζης. (δ) Οι στατίνες επηρεάζουν τις οδούς της μεταγωγής του σήματος ενδοκυττάριας ινσουλίνης μέσω της αναστολής των αναγκαίων φωσφορυλίσεων και της μείωσης της δράσης των μικρών GTPασών. (ε) Η αναστολή διαφοροποίησης των λιποκυττάρων έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPARγ) και της CCAAT/ενισχυτή δέσμευσης πρωτεΐνης (σημαντικές οδοί για την ομοιοστάση της γλυκόζης). (στ) Μείωση λεπτίνης, που προκαλεί επιβράδυνση του πολλαπλασιασμού των β-κυττάρων και της ινσουλινο-έκκρισης. (ζ) Μειωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης. Σχετικά με την αδιπονεκτίνη έχει δημοσιευτεί πρόσφατα μια μετα-ανάλυση 30 μελετών, όπου οι στατίνες αύξησαν σημαντικά, ανεξάρτητα δόσης, την αδιπονεκτίνη, ειδικά στις μελέτες διάρκειας ≥ 12 εβδομάδων. Από την εν λόγω μετα-ανάλυση συμπεραίνεται ότι οι μεταβολές της αδιπονεκτίνης δεν συμβάλλουν στην εμφάνιση ΣΔ2, αλλά η υπο-ανάλυση για κάθε μια στατίνη δείχνει διαφορές:<sup>25,26</sup> Ροσουβαστατίνη -0,70 μg/mL (95% διάστημα εμπιστοσύνης [95% ΔΕ]: -1,08, -0,33, p=0,001), πιταβαστατίνη +0,51 μg/mL (95% ΔΕ: +0,30, +0,72, p=0,001), σιμβαστατίνη +0,50 μg/mL (95% ΔΕ: -0,44, +1,45, p=0,297), ατορβαστατίνη +0,70 μg/mL (95% ΔΕ: -0,26, +1,65, p=0,152), πραβαστατίνη +0,62 μg/mL (95% ΔΕ: -0,12, +1,35, p=0,100). (η) Έχει επίσης προταθεί η επίδραση των στατινών στη δομή και στη λειτουργία της μεμβράνης, καθώς και στη λειτουργία των μιτοχονδρίων του σκελετικού μυοκυττάρου. Με την παρουσία φλεγμονής των σκελετικών μυών που προκαλείται από στατίνες είναι πιθανόν οι ασθενείς να έχουν μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης, είτε λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη



είτε μέσω μεμβρανικής ή μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας των μυοκυττάρων, η οποία θα μπορούσε ενδεχομένως να οδηγήσει σε αυξημένες τιμές σακχάρου αίματος.<sup>27</sup>

Είναι προφανές ότι οι στατίνες ενδεχομένως δρουν σε περισσότερα του ενός σημεία που σχετίζονται με την παθολογία του ΣΔ2. Οι γενετικές παραλλαγές της αναγωγής του HMG-CoA σε πληθυσμιακές μελέτες και μελέτες αγωγής με στατίνη συσχετίστηκαν με υψηλότερο σωματικό βάρος και υψηλότερο κίνδυνο ΣΔ2, υποδηλώνοντας ότι αυτές οι παθολογικές καταστάσεις μπορεί να είναι συνέπεια της γονιδιακά καθορισμένης υπολειτουργίας της HMG-CoA αναγωγής. Δεδομένου ότι ο βασικός μηχανισμός δράσης των στατινών είναι η αναστολή της αναγωγής του HMG-CoA, ο κίνδυνος ΝΕΔ φαίνεται ότι είναι εγγενής στη συγκεκριμένη κατηγορία των φαρμάκων.<sup>28</sup> Αντίστοιχοι γονιδιακοί τόποι σχετιζόμενοι με ανάπτυξη ΝΕΔ εντοπίζονται σε άλλη μετα-ανάλυση μελετών γενετικής σύνδεσης 50.775 ατόμων με ΣΔ2 και 270.269 ατόμων ομάδας ελέγχου, όπου οι πολυμορφισμοί του NPC1L1 (Niemann-pick C1-like 1), αλλά και οι πολυμορφισμοί HMGCR (HMG-CoA reductase) και PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) σχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο διαβήτη.<sup>29,30</sup>

Συμπαρομαρτούσες παθήσεις, όπως ο υποθυρεοειδισμός, πιθανόν συμβάλλουν στην αύξηση του κινδύνου για ΝΕΔ που συσχετίζεται με τη χορήγηση στατινών.<sup>31</sup> Αντίθετα, κάποια στοιχεία, που χρειάζονται ωστόσο περαιτέρω έρευνα, δείχνουν ότι η διάρκεια ή η ένταση της αγωγής με στατίνη στους ασθενείς με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία ή οικογενή συνδυασμένη δυσλιπιδαιμία δεν σχετίζονται με ΝΕΔ.<sup>32</sup>

## 5. ΕΙΝΑΙ ΟΛΕΣ ΟΙ ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΙΔΙΕΣ;

Όπως προαναφέρθηκε, το 2001 η μελέτη WOSCOPS έδειξε χαμηλότερα έως και 30% ποσοστά εμφάνισης διαβήτη με την πραβαστατίνη έναντι του εικονικού φαρμάκου. Σε αυτή τη μελέτη, ως ΝΕΔ ορίστηκε η αύξηση της γλυκόζης στο αίμα κατά τουλάχιστον 2 mmol/L (36 mg/dL) πάνω από τα επίπεδα της αρχικής επίσκεψης.<sup>7</sup> Οι Sattar et al, εφαρμόζοντας τα κοινώς αποδεκτά κριτήρια για τη διάγνωση του διαβήτη, κατέληξαν ότι ο κίνδυνος ΝΕΔ στους ασθενείς της WOSCOPS υπό πραβαστατίνη δεν ήταν σημαντικά μειωμένος.<sup>7</sup>

Η πιταβαστατίνη χαρακτηρίζεται από ουδετερότητα σχετικά με την επίδραση στον μεταβολισμό της γλυκόζης. Πολλές κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η πιταβαστατίνη είναι καλά ανεκτή και τροποποιεί το προφίλ των λιπιδίων με παρόμοια αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με ισοδύναμες δόσεις ατορβαστατίνης, ροσουβαστατίνης, πραβαστατίνης και σιμβαστατίνης σε ένα ευρύ φάσμα υποομάδων ασθενών,

περιλαμβανομένων εκείνων με μεταβολικό σύνδρομο ή διαβήτη τύπου 2.<sup>33</sup> Τόσο συγκριτικές μελέτες, όσο και μελέτες παρατήρησης έδειξαν ευνοϊκά αποτελέσματα στον μεταβολισμό της γλυκόζης, γεγονός που έδωσε στην πιταβαστατίνη τη δυνατότητα να ενσωματώσει στην ελεγχόμενη από τις ρυθμιστικές αρχές ΠΧΠ την εξής διαφοροποίηση: «Κάποια στοιχεία υποδηλώνουν ότι οι στατίνες ως κατηγορία αυξάνουν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα και σε κάποιους ασθενείς, οι οποίοι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο μελλοντικής εμφάνισης διαβήτη, μπορεί να προκαλέσουν επίπεδα υπεργλυκαιμίας... Ωστόσο, δεν έχει υπάρξει επιβεβαιωμένη ένδειξη διαβητικού κινδύνου για την πιταβαστατίνη είτε σε μελέτες παρακολούθησης της ασφάλειας μετά την κυκλοφορία στην αγορά είτε σε προοπτικές μελέτες».<sup>34</sup>

Στη μελέτη CHIBA (Collaborative study on Hypercholesterolemia drug Intervention and their Benefits for Atherosclerosis prevention),<sup>35</sup> και συγκεκριμένα στην υπο-ανάλυσή της για τον διαβήτη, φάνηκε σημαντική αύξηση της γλυκοζυλιωμένης λευκωματίνης ορού –η οποία είναι δείκτης γλυκοζυλίωσης περισσότερο ευαίσθητος σε σύγκριση με την HbA<sub>1c</sub>– με την ατορβαστατίνη αλλά όχι με την πιταβαστατίνη: Η διαφορά στην HbA<sub>1c</sub> μεταξύ πιταβαστατίνης και ατορβαστατίνης ήταν -0,18% (95% ΔΕ: -0,34, -0,02, p=0,03).<sup>35</sup> Σε σύγκριση με την ατορβαστατίνη, η θεραπεία με πιταβαστατίνη μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης λευκωματίνης, της γλυκόζης νηστείας και του μοντέλου αξιολόγησης της αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA.<sup>35</sup> Σε άλλη τυχαίοποιημένη, διπλάτυφλη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, πολυεθνική μελέτη μη κατωτερότητας σχετικά με τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της πιταβαστατίνης 4 mg και ατορβαστατίνης 20–40 mg σε ασθενείς με ΣΔ2 και συνδυασμένη (μικτή) δυσλιπιδαιμία, φάνηκε ότι η ατορβαστατίνη αύξησε τη γλυκόζη νηστείας στο αίμα από τη βασική τιμή (+7,2%, p<0,05), ενώ η πιταβαστατίνη δεν είχε σημαντική επίδραση (+2,1%).<sup>36</sup>

Στη μελέτη παρατήρησης LIVES (LIVALO Effectiveness and Safety)<sup>37</sup> παρατηρήθηκε διατηρήσιμη μακροχρόνια ευνοϊκή δράση της πιταβαστατίνης στον μεταβολισμό των υδατανθράκων και βελτίωση της HbA<sub>1c</sub>. Σύμφωνα με την τυχαίοποιημένη συγκριτική μελέτη PATROL (Randomized Head-to-Head Comparison of Pitavastatin, Atorvastatin, and Rosuvastatin for Safety and Efficacy [quantity and quality of LDL])<sup>38</sup> για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της πιταβαστατίνης σε σύγκριση με την ατορβαστατίνη και τη ροσουβαστατίνη, η HbA<sub>1c</sub> αυξήθηκε σημαντικά στις ομάδες της ατορβαστατίνης και της ροσουβαστατίνης (από 5,68±1,06% σε 5,75±1,01% και από 5,52±0,91% σε 5,58±0,80%, αντίστοιχα, p<0,01), αλλά δεν υπήρξε κάποια αλλαγή στην ομάδα της πιταβαστατίνης.

Την ίδια οπτική προκρίνουν και μετα-αναλύσεις μελετών. Για παράδειγμα, μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών σε άτομα χωρίς διαβήτη για την επίδραση της πιταβαστατίνης στη γλυκόζη, την HbA<sub>1c</sub> και τον σακχαρώδη διαβήτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η πιταβαστατίνη δεν επηρεάζει αρνητικά τον μεταβολισμό της γλυκόζης και την ανάπτυξη ΝΕΔ σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο ή άλλες στατίνες.<sup>39</sup> Σε συνέχεια της παραπάνω μετα-ανάλυσης και των μέχρι τώρα δεδομένων, οι Arnaboldi και Corsini<sup>40</sup> αναφέρουν ότι η πλειονότητα των δεδομένων -31 μελέτες (18 έναντι placebo και 13 έναντι ενεργού παράγοντα), οι 29 έδειξαν ευνοϊκά αποτελέσματα για την πιταβαστατίνη- δείχνουν ουδετερότητα της πιταβαστατίνης στον μεταβολισμό της γλυκόζης. Οι συγγραφείς επιχειρούν να εξηγήσουν αυτή τη διαφοροποίηση με την αύξηση των επιπέδων αδιπνεκτίνης που έχει παρατηρηθεί με τη χρήση πιταβαστατίνης. Οι βιολογικοί μηχανισμοί με τους οποίους η πιταβαστατίνη μπορεί να έχει ουδέτερη ή ευεργετική επίδραση στην ομοιοστασία της γλυκόζης παραμένουν άγνωστοι.<sup>40</sup>

Εκτός από τον μηχανισμό της αύξησης της αδιπνεκτίνης, συζητούνται και άλλες παθοφυσιολογικές οδοί,<sup>36</sup> όπως οι επιδράσεις της πιταβαστατίνης στον μεταβολισμό των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (high-density lipoproteins HDL) (οι τελευταίες έχει περιγραφεί ότι συμβάλλουν δυνητικά στον μεταβολισμό της γλυκόζης μέσω μηχανισμών, όπως η έκκριση ινσουλίνης, η πρόσληψη γλυκόζης από τους μύς ή η αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη), η ομαλοποίηση της μορφής και του περιεχομένου των λιπιδίων που μπορεί να εμποδίσει ή να επιβραδύνει την εξέλιξη του διαβήτη σε άτομα τα οποία βρίσκονται σε κίνδυνο, επίδραση στην ωρίμανση των λιποκυττάρων, διατήρηση έκφρασης του μεταφορέα GLUT4, ουδετερότητά της σχετικά με τα επίπεδα λεπτίνης.

## 6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η χορήγηση των στατινών συσχετίζεται με μια μικρή αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ΝΕΔ.<sup>4</sup> Ωστόσο, τα οφέλη των στατινών υπερτερούν σαφώς του εν λόγω κινδύνου.<sup>1</sup> Ο κίνδυνος σχετίζεται περισσότερο με τη δόση της θεραπείας

και τη συνύπαρξη προδιαβήτη ή μεταβολικού συνδρόμου.<sup>4</sup> Αν και βάσει των υποκείμενων μηχανισμών η εμφάνιση ΝΕΔ φαίνεται, γενικά, να είναι ανεπιθύμητη ενέργεια τύπου ομάδας φαρμάκων (class effect), η πιταβαστατίνη εκλαμβάνεται να έχει ουδέτερη επίδραση στον μεταβολισμό της γλυκόζης.<sup>40</sup> Ωστόσο, πολύτιμα θα είναι τα δεδομένα από πιο μακροχρόνιες μελέτες για περαιτέρω κατανόηση του φαινομένου και της ιδιαιτερότητας της πιταβαστατίνης.

Πρόσφατα δημοσιευμένες ανασκοπήσεις στον ελληνικό ιατρικό τύπο, αφορούσες στη δράση των στατινών και στην επίδρασή τους στα διάφορα συστήματα του οργανισμού,<sup>26</sup> εμβαθύνουν σε μηχανισμούς δράσης των πολύ διαδεδομένων αυτών φαρμάκων.

Η παρούσα ανασκόπηση ευελπιστούμε ότι θα προσθέσει μια πηγή αναφοράς σχετικά με ένα θέμα που απασχολεί αρκετούς επαγγελματίες υγείας, εν αναμονή πιο μακροχρόνιων μελετών ασφάλειας σχετικά με τον ΝΕΔ από χρήση στατινών.

## Σύγκρουση συμφερόντων

(α) *ΚΑ*: Είναι ιατρικός σύμβουλος στην εταιρεία Φαρμασέρβ-Λίλλυ. Ωστόσο, στην παρούσα ανασκόπηση εκφράζονται προσωπικές επιστημονικές απόψεις. (β) *ΝΠ*: Συμμετοχή σε συμβουλευτική επιτροπή των TrigoCare International, Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, ELPEN, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis και Takeda, συμμετοχή σε πολυκεντρικές μελέτες με χορηγούς τις εταιρείες Astra-Zeneca, Eli-Lilly, GSK, Novo Nordisk, Novartis και Sanofi-Aventis, τιμητικές αμοιβές ομιλιών από Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli-Lilly, ELPEN, MSD, Mylan, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis, Takeda και Vianex, συμμετοχή σε συνέδρια με χορηγούς TrigoCare International, Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli-Lilly, ELPEN, Galenica, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer και Sanofi-Aventis. (γ) *ΕΛ*: Συμμετοχή σε συμβουλευτικές επιτροπές, πολυκεντρικές μελέτες και ομιλίες που επιχορηγούνται από τις εταιρείες Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, ELPEN, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, Eli-Lilly, Mylan, Amgen, Vianex, Galenica, και Uni-Pharma.

## ABSTRACT

## Induction of diabetes mellitus by statins: A class effect? Underlying mechanisms and options

K. ALOUMANIS,<sup>1</sup> N. PAPANAS,<sup>2</sup> E. LIBEROPOULOS<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Private Practitioner, Athens, <sup>2</sup>Diabetes Center, Second Department of Internal Medicine, University Hospital of Alexandroupolis, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, <sup>3</sup>Lipid, Obesity and Diabetes Clinic, Second Department of Internal Medicine, University Hospital of Ioannina, University of Ioannina, Ioannina, Greece

*Archives of Hellenic Medicine 2018, 35(3):351–357*

Although statins are the cornerstone of prevention of cardiovascular events, there is evidence that their use may be associated with new-onset diabetes mellitus (DM), especially in high-risk populations. It appears that statins, either by acting on insulin production by the pancreatic  $\beta$ -cells, or through mechanisms related to the target cell response (especially muscle cells), accelerate the onset of DM. The reported prevalence of new-onset DM in patients treated with statins varies with the study, but appears to be about 9%. The risk of new-onset DM is linked not only with the type of statin received and the dosage, but also with the co-existence of the pre-diabetes or metabolic syndrome. In the benefit/risk assessment, however, the benefits of statins in the reduction of cardiovascular risk far outweigh the risk of development of new-onset DM, as it has been estimated that with statin administration, for each additional case of type 2 DM there are five fewer cardiovascular deaths. The risk of new-onset DM is apparently a class effect of statins, and in this respect not all statins are the same. For example, no confirmed risk of new-onset DM has been reported with pitavastatin, in either post-marketing surveillance or prospective studies. Data from longer-term studies on statin treatment will be useful in further delineating this specific untoward effect.

**Key words:** Dyslipidemia, New-onset diabetes mellitus, Statins

## Βιβλιογραφία

- JELLINGER PS, HANDELSMAN Y, ROSENBLIT PD, BLOOMGARDEN ZT, FONSECA VA, GARBER AJ ET AL. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract* 2017, 23(Suppl 2):1–87
- NACI H, BRUGTS JJ, FLEURENCE R, TSOI B, TOOR H, ADES AE. Comparative benefits of statins in the primary and secondary prevention of major coronary events and all-cause mortality: A network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *Eur J Prev Cardiol* 2013, 20:641–657
- VAUGHAN CJ, GOTTO AM Jr, BASSON CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2008, 35:1–10
- ONG KL, BARTER PJ, WATERS DD. Cardiovascular drugs that increase the risk of new-onset diabetes. *Am Heart J* 2014, 167:421–428
- RIDKER PM, DANIELSON E, FONSECA FA, GENEST J, GOTTO AM Jr, KASTELEIN JJ ET AL. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008, 359:2195–2207
- RIDKER PM, PRADHAN A, MACFADYEN JG, LIBBY P, GLYNN RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: An analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012, 380:565–571
- SATTAR N, TASKINEN MR. Statins are diabetogenic – myth or reality? *Atheroscler Suppl* 2012, 13:1–10
- SATTAR N, PREISS D, MURRAY HM, WELSH P, BUCKLEY BM, DE CRAEN AJ ET AL. Statins and risk of incident diabetes: A collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010, 375:735–742
- PREISS D, SESHASAI SR, WELSH P, MURPHY SA, HO JE, WATERS DD ET AL. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: A meta-analysis. *JAMA* 2011, 305:2556–2564
- WATERS DD, HO JE, DeMICCO DA, BREAZNA A, ARSENAULT BJ, WUN CC ET AL. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: Results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2011, 57:1535–1545
- LAAKSO M, KUUSISTO J. Diabetes secondary to treatment with statins. *Curr Diab Rep* 2017, 17:10
- CASULA M, MOZZANICA F, SCOTTI L, TRAGNI E, PIRILLO A, CORRAO G ET AL. Statin use and risk of new-onset diabetes: A meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017, 27:396–406
- CEDERBERG H, STANČÁKOVÁ A, YALURI N, MODI S, KUUSISTO J, LAAKSO M. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: A 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia* 2015, 58:1109–1117
- JONES M, TETT S, PEETERS GM, MISHRA GD, DOBSON A. New-onset diabetes after statin exposure in elderly women: The Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Drugs Aging* 2017, 34:203–209

15. KOHLI P, KNOWLES JW, SARRAJU A, WATERS DD, REAVEN G. Metabolic markers to predict incident diabetes mellitus in statin-treated patients (from the treating to new targets and the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels trials). *Am J Cardiol* 2016, 118:1275–1281
16. WANG S, CAI R, YUAN Y, VARGHESE Z, MOORHEAD J, RUAN XZ. Association between reductions in low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy and the risk of new-onset diabetes: A meta-analysis. *Sci Rep* 2017, 7:39982
17. BARKAS F, ELISAF M, LIBEROPOULOS E, KLOURAS E, LIAMIS G, RIZOS EC. Statin therapy with or without ezetimibe and the progression to diabetes. *J Clin Lipidol* 2016, 10:306–313
18. ELISAF M, LIBEROPOULOS E, TZIOMALOS K, ATHYROS V. Updated guidelines of the Hellenic Society of Atherosclerosis for the diagnosis and treatment of dyslipidemia-2014. *Hell J Atherosclerosis* 2014, 5:151–163
19. CATAPANO AL, GRAHAM I, DE BACKER G, WIKLUND O, CHAPMAN MJ, DREXEL H ET AL. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016, 253:281–344
20. NIELSEN SF, NORDESTGAARD BG. Statin use before diabetes diagnosis and risk of microvascular disease: A nationwide nested matched study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014, 2:894–900
21. BETTERIDGE DJ, CARMENA R. The diabetogenic action of statins – mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2016, 12:99–110
22. CHAN DC, PANG J, WATTS GF. Pathogenesis and management of the diabetogenic effect of statins: A role for adiponectin and coenzyme Q10? *Curr Atheroscler Rep* 2015, 17:472
23. BRAULT M, RAY J, GOMEZ YH, MANTZOROS CS, DASKALOPOULOU SS. Statin treatment and new-onset diabetes: A review of proposed mechanisms. *Metabolism* 2014, 63:735–745
24. CHRUSCIEL P, SAHEBKARA, REMBEK-WIELICZKO M, SERBAN MC, URSOINIU S, MIKHAILIDIS DP ET AL. Impact of statin therapy on plasma adiponectin concentrations: A systematic review and meta-analysis of 43 randomized controlled trial arms. *Atherosclerosis* 2016, 253:194–208
25. KATSIKI N, MANTZOROS CS. Statins in relation to adiponectin: A significant association with clinical implications. *Atherosclerosis* 2016, 253:270–272
26. ΜΠΑΖΟΥΚΗΣ Γ, ΣΑΒΒΑΝΗΣ Σ, ΠΑΛΟΥΡΗΣ Α. Η δράση των στατινών στη μεταβολική οδό του μεβαλονικού οξέος και νεότερα δεδομένα για την επίδρασή τους σε σημαντικά συστήματα του οργανισμού. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2017, 34:181–190
27. COLBERT JD, STONE JA. Statin use and the risk of incident diabetes mellitus: A review of the literature. *Can J Cardiol* 2012, 28:581–589
28. SWERDLOW DI, PREISS D, KUCHENBAECKER KB, HOLMES MV, ENGMANN JE, SHAH T ET AL. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: Evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet* 2015, 385:351–361
29. LOTTA LA, SHARP SJ, BURGESS S, PERRY JR, STEWART ID, WILLEMS SM ET AL. Association between low-density lipoprotein cholesterol-lowering genetic variants and risk of type 2 diabetes: A meta-analysis. *JAMA* 2016, 316:1383–1391
30. FERENC BA, ROBINSON JG, BROOK RD, CATAPANO AL, CHAPMAN MJ, NEFF DR ET AL. Variation in PCSK9 and HMGCR and risk of cardiovascular disease and diabetes. *N Engl J Med* 2016, 375:2144–2153
31. GRONICH N, DEFTEROS SN, LAVI I, PERSIDIS AS, ABERNETHY DR, RENNERT G. Hypothyroidism is a risk factor for new-onset diabetes: A cohort study. *Diabetes Care* 2015, 38:1657–1664
32. SKOUMAS J, LIONTOU C, CHRYSOHOOU C, MASOURA C, AZNAOURIDIS K, PITSAVOS C ET AL. Statin therapy and risk of diabetes in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia or familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 2014, 237:140–145
33. MASANA L. Pitavastatin in cardiometabolic disease: Therapeutic profile. *Cardiovasc Diabetol* 2013, 12(Suppl 1):S2
34. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος PITAVA. Ημερομηνία αναθεώρησης κειμένου: Μάρτιος 2017
35. MITA T, NAKAYAMA S, ABE H, GOSHO M, IIDA H, HIROSET ET AL. Comparison of effects of pitavastatin and atorvastatin on glucose metabolism in type 2 diabetic patients with hypercholesterolemia. *J Diabetes Investig* 2013, 4:297–303
36. GUMPRECHT J, GOSHO M, BUDINSKI D, HOUNSLOW N. Comparative long-term efficacy and tolerability of pitavastatin 4 mg and atorvastatin 20–40 mg in patients with type 2 diabetes mellitus and combined (mixed) dyslipidaemia. *Diabetes Obes Metab* 2011, 13:1047–1055
37. TERAMOTOT. Pitavastatin: Clinical effects from the LIVES Study. *Atheroscler Suppl* 2011, 12:285–288
38. SAKU K, ZHANG B, NODA K; PATROL TRIAL INVESTIGATORS. Randomized head-to-head comparison of pitavastatin, atorvastatin, and rosuvastatin for safety and efficacy (quantity and quality of LDL): The PATROL trial. *Circ J* 2011, 75:1493–1505
39. VALLEJO-VAZ AJ, KONDAPALLY SESHASAI SR, KUROIKI K, MICHISHITA I, NOZUE T, SUGIYAMA S ET AL. Effect of pitavastatin on glucose, HbA<sub>1c</sub> and incident diabetes: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis* 2015, 241:409–418
40. ARNABOLDI L, CORSINI A. Could changes in adiponectin drive the effect of statins on the risk of new-onset diabetes? The case of pitavastatin. *Atheroscler Suppl* 2015, 16:1–27

*Corresponding author:*

K. Aloumanis, 2 Filiron street, 141 22 Neo Irakleio, Attika, Greece  
e-mail: aloumanisk@hotmail.com