

EDITORIALE

IPERCOLESTEROLEMIA, STATINE E DIABETE: UN RAPPORTO ARTICOLATO

Hypercholesterolemia, statins and diabetes: a compound relationship

GIOVANNI B. VIGNA

U.O. Medicina Interna Universitaria, Azienda Ospedaliera di Ferrara

La gestione ambulatoriale delle dislipidemie permette di individuare due tipologie prevalenti di pazienti, contrapposte e senza contatto apparente: da una parte coloro che sono affetti da ipercolesterolemia genetica, dall'altra, in una molteplicità di sfumature, i soggetti con iperlipemia correlata all'alimentazione, forme combinate, ipertrigliceridemia, sindrome metabolica obesità e diabete. Questi due fenotipi appaiono per molti elementi *mutuamente esclusivi*, e non è chiaro se si tratti solamente di una impressione o vi siano ragioni più profonde.

L'idea che sia possibile ipotizzare un legame tra ipercolesterolemia, terapia della stessa e incidenza di malattia diabetica, si è sviluppata progressivamente ed in epoca molto recente. Lo studio JUPITER, pubblicato nel 2008, documentò l'efficacia protettiva di rosuvastatina in prevenzione cardiovascolare primaria (1); nel descrivere gli effetti avversi potenzialmente correlati

al trattamento ipolipemizzante, gli autori notarono che i soggetti che assumevano rosuvastatina presentavano, nei confronti del gruppo placebo, una incidenza di diabete significativamente aumentata (3,0% vs 2,4%, $p < 0,01$) e un lieve incremento dei livelli di emoglobina glicata (5,9% vs 5,8%, $p < 0,001$). Attribuirono il fatto al caso ma indicarono l'opportunità di ulteriori indagini. Due anni dopo una meta-analisi relativa a 91.140 soggetti randomizzati a statina confermò tale rilievo (2): l'indagine osservò infatti un significativo incremento del 9% del rischio di diabete mellito incidente (OR 1,09, IC 95% 1,02-1,17). Tale rischio aggiuntivo fu ritenuto comunque basso, sia in termini assoluti che in confronto alla riduzione di eventi coronarici ottenibili con tali farmaci, e dunque non tale da limitare o circoscrivere l'utilizzo degli inibitori dell'enzima HMG-CoA reduttasi. L'anno successivo altri autori documentarono, in un lavoro analogo, una gradualità dell'effetto diabetogeno delle statine, funzione della potenza di queste stesse (3).

Recentemente Swerdlow D et al., hanno confermato ed aggiornato i risultati meta-analitici del rapporto tra diabete e terapia con statine, analizzando i dati di 129.170

Indirizzo per la corrispondenza

Dr. Giovanni B. Vigna

U.O. Medicina Interna Universitaria

Azienda Ospedaliera di Ferrara - Polo di Cona

Via A. Moro, 8 - 44124 Ferrara

E-mail: vgg@unife.it

partecipanti arruolati in 20 trial condotti con statine (Odds Ratio tra gli utilizzatori di 1,12, IC 95% 1,06-1,18). Facendo uso del principio di randomizzazione mendeliana (cioè considerando le comuni varianti di un gene che codifica per la proteina bersaglio di un farmaco come equivalenti all'azione farmacologica su quella stessa proteina in assenza di fattori confondenti e bias) hanno inoltre studiato due polimorfismi a singolo nucleotide del gene dell'enzima HMGCoA reduttasi (*HMGCR*) (4). Le varianti G-rs17238484 e T-rs12916 di *HMGCR* si associavano a ridotti livelli plasmatici di LDL, ad un aumentato peso corporeo, incremento di glicemia e insulinenemia e ad una maggior prevalenza di diabete tipo 2. Ciò suggerisce che questi effetti siano tutti correlati ad una ridotta espressività o attività enzimatica e, nel caso delle statine, ad un effetto diretto delle stesse sul loro target enzimatico (ma non ad azioni "pleiotropiche" di altro tipo).

Una nuova evidenza diretta integra i dati acquisiti ed aggiunge una ulteriore tessera al mosaico che è stato qui brevemente delineato, confermando il dato osservazionale di una associazione rara tra ipercolesterolemia "pura" e diabete. Besseling et al. hanno preso in esame il ricco database

olandese di soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare (FH), comprendente oltre 25.000 pazienti, riscontrando una bassa prevalenza di diabete mellito nei soggetti FH in confronto ai familiari non-affetti (circa la metà, *tabella 1*) (5).

Questi ricercatori hanno inoltre osservato una relazione inversa dose-risposta tra la gravità delle mutazioni causanti FH e la prevalenza di malattia. Infatti quest'ultima è risultata minima nei pazienti in cui una mutazione del recettore LDL (rLDL) rappresentava la causa degli elevati livelli di colesterolo LDL (cLDL), maggiore in coloro che presentavano mutazioni patogenetiche a carico dell'Apolipoproteina B (e ipercolesterolemia di grado solo moderato) e massima nei controlli (con livelli nella norma di cLDL). Ed ancora la severità del difetto del rLDL risultava associata in modo inverso alla prevalenza di diabete (minima nei soggetti con mutazione *LDLR null*, più elevata in quelli con mutazione *LDLR defective*, *tabella 1*). Gli autori hanno ipotizzato che questi risultati possano essere interpretati con un effetto tossico sulla funzione delle beta-cellule pancreatiche esercitato da alti livelli di colesterolo intracellulare (inferiori nei soggetti FH rispetto ai controlli, a motivo della ridotta

Tabella 1 - Associazioni tra ipercolesterolemia familiare e presenza di diabete mellito tipo 2.

	Odds ratio per diabete tipo 2	IC 95%
FH - non aggiustato	0,62	0,55 - 0,69
FH - aggiustato*	0,45	0,39 - 0,52
Gene interessato*		
Nessuna mutazione [†]	1,00	-
Mutazione di ApoB	0,60	0,46 - 0,78
Mutazione di LDLR	0,42	0,37 - 0,49
Tipo di mutazione LDLR*		
Nessuna mutazione [†]	1,00	-
Recettore-difettivo	0,49	0,41 - 0,58
Recettore-negativo	0,39	0,31 - 0,48

*Aggiustato per età, Body Mass Index, colesterolo HDL, trigliceridi, uso di statine, fumo, malattia cardiovascolare, relazioni familiari. [†]categoria di riferimento.

captazione di LDL) o, comunque, da un elevato flusso di colesterolo derivante dalle LDL plasmatiche.

Indicazioni compatibili deriverebbero anche da studi sperimentali *in vivo*, in cui si è osservata una secrezione insulinica ridotta dopo stimolazione con glucosio nelle isole pancreatiche di topo e umane incubate in presenza di LDL, mentre ciò non si verificava in animali knockout per il gene *LDLR* (6).

Anche i dati sul sistema di efflusso cellulare di colesterolo ABCA1-mediato risultano concordanti (7), in quanto l'inibizione o viceversa lo stimolo di questo sistema di estrusione cellulare del colesterolo (che ne condiziona la concentrazione intracellulare) sembrano produrre rispettivamente una ridotta secrezione insulinica o il miglioramento di un'alterata funzione beta-cellulare.

L'utilizzo stesso di statine, di cui sopra si è discusso, potrebbe agire in questo modo, poiché esse determinano una iperespressione dei rLDL e pertanto un elevato flusso intracellulare di cLDL anche a livello delle insulae pancreatiche.

È necessario sottolineare che quello prospettato può rappresentare uno solo dei meccanismi diabetogeni capaci di legare il metabolismo delle LDL a quello glucidico, ma non l'unico. In particolare muscolo, fegato e grasso corporeo sono tessuti che svolgono un ruolo principe nel favorire la comparsa di insulino-resistenza; in essi il rLDL risulta adeguatamente espresso, e non appare pertanto avventato ipotizzarne un coinvolgimento patogenetico (8).

Nel loro insieme tutte queste osservazioni sembrano indicare come espressione e funzionalità del rLDL giochino un ruolo importante nell'omeostasi del glucosio, e

suggeriscono un meccanismo tramite il quale, colesterolo plasmatico, intracellulare e farmaci ipocolesterolemizzanti possono condizionare il rischio di diabete.

Deve essere ulteriormente sottolineato come il potenziale effetto iatrogeno delle statine vada studiato e adeguatamente compreso ma non temuto (nonostante un loro uso necessariamente protratto nel tempo), stante il basso rischio associato e a fronte di un eclatante beneficio clinico connesso al loro utilizzo.

Bibliografia

1. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med.* 2008; 359: 2195-2207.
2. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010; 375: 735-742.
3. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA.* 2011; 305: 2556-2564.
4. Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet.* 2015; 385: 351-61.
5. Besseling J, Kastelein JP, Defesche JC, et al. Association Between Familial Hypercholesterolemia and Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA.* 2015; 313: 1029-36.
6. Rütli S, Ehses JA, Sibling RA, et al. Low- and high-density lipoproteins modulate function, apoptosis, and proliferation of primary human and murine pancreatic beta-cells. *Endocrinology.* 2009; 150: 4521-4530.
7. Wijesekara N, Zhang LH, Kang MH, et al. miR-33a modulates ABCA1 expression, cholesterol accumulation, and insulin secretion in pancreatic islets. *Diabetes.* 2012; 61: 653-658.
8. Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I, et al. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4). *Diabetologia.* 2006; 49: 1881-1892.