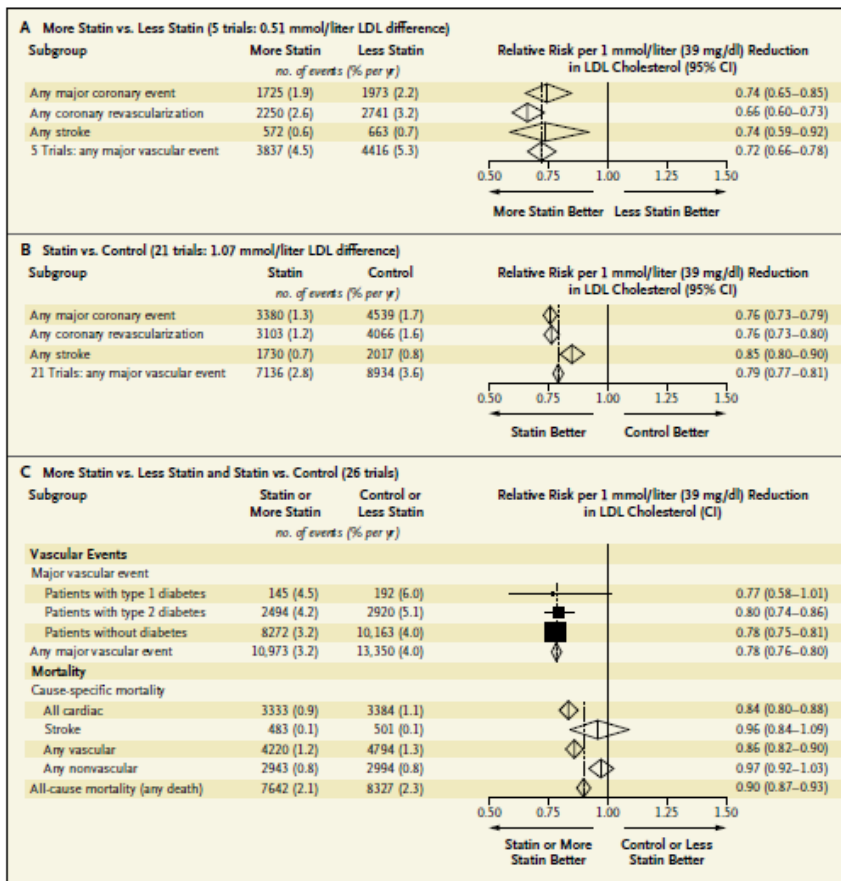


# Statin: Is it really time to assess benefits and risks?

New England Journal of Medicine 366;19:1752-1755 (May 10, 2012)

ในโลกแห่งความเป็นจริง ไม่มียาตัวใดที่จะให้ประโยชน์โดยไม่มีความเสี่ยงเลย ดังนั้นการประเมิน **risk-benefit** จึงควรมีการทบทวนเมื่อมีข้อมูลใหม่ออกมา เช่นเดียวกับยา HMG Co-A inhibitor หรือยาในกลุ่ม **statin** กับโอกาสเสี่ยงที่จะเกิด **new-onset diabetes**

โรคของหลอดเลือดหัวใจนับเป็นสาเหตุการตายอันดับต้นๆในผู้ป่วยโรคเบาหวาน และเป็นที่ทราบกันดีว่าในผู้ป่วย **acute coronary syndrome** หรือผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบนั้น ยาในกลุ่ม **statin** สามารถลดอัตราการตาย (**cardiovascular death** และ **death from any cause**) ลดอัตราการเกิด **fatal myocardial infarction, stroke** และ **need for revascularization** ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ดู **figure**) ทุกๆ **1 mmol/L (39 mg/dL)** ของ **LDL** ที่ลดลง จะสามารถลดอัตราการตายได้ **9%** ในผู้ป่วยเบาหวานและ **13%** ในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน<sup>(1)</sup> ซึ่งประโยชน์นี้จะเห็นได้ภายในปีแรกของการใช้ยาและจะเพิ่มมากขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป



**Effect of Statins on Cardiovascular Event Rates, According to Reduction in LDL Cholesterol of 1 Millimole per Liter.** Data are from a meta-analysis of 26 randomized trials, with 170,000 participants (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Lancet 2010;376:1670-81). Cardiovascular event rates were lower in the five trials comparing more with less statin therapy (Panel A) and in the 21 trials comparing statin therapy with control (Panel B). Patients with diabetes and those without diabetes had similar reductions in rates of major vascular events and mortality (Panel C). The studies enrolled fewer patients with type 1 diabetes than with type 2 diabetes, which contributed to greater uncertainty in this group; however, the point estimate is similar. Statins reduce cardiovascular mortality and all-cause mortality among patients with risk factors that are similar to those of trial participants. Open diamonds indicate 95% confidence intervals (CI), and horizontal lines indicate 99% CI.

ใน JUPITER study (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Interventional Trial Evaluating Rosuvastatin)<sup>(2)</sup> ทำการศึกษาในผู้ป่วย 17802 คนที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน และมีระดับ LDL น้อยกว่า 3.4 mmol/L (130 mg/dL) ร่วมกับมีระดับ hs-CRP มากกว่าหรือเท่ากับ 2.0 mg/L พบว่า hazard ratio ที่เกิด newly diagnosed diabetes นั้น เพิ่มขึ้น 25% ในกลุ่มที่ได้รับยา rosuvastatin โดยกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้ซึ่งถือว่าเป็นกลุ่มที่มี low cardiovascular risk นั้นก็ยังได้ benefit จากการได้รับยา rosuvastatin ในการติดตามผลไป 1.9 ปี โดยมีการลดลงของ hazard rate ในการเกิด combined primary outcome (myocardial infarction, stroke, arterial revascularization, hospitalization for unstable angina, death from cardiovascular cause) ถึง 44% เมื่อเปรียบเทียบกับ placebo group

ใน meta-analysis ของ statin trials 6 การศึกษาดังกล่าวซึ่งมีผู้เข้าร่วมการศึกษาถึง 57593 คน พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ new-onset diabetes 13%<sup>(3)</sup> ซึ่งน้อยกว่าที่พบใน JUPITER study ซึ่งอาจเกิดจาก diagnostic criteria ที่แตกต่างกัน และมีอีก meta-analysis รวบรวม 13 randomized statin studies ในผู้ป่วย 91140 คน พบแต่มตอ (odd ratio) ของการเกิด newly diagnosed diabetes เป็น 1.09 นั่นคือถ้าเรารักษาผู้ป่วยด้วยยา statin ในผู้ป่วย 225 คนเป็น

ระยะเวลา 4 ปีจะเกิดเบาหวานขึ้น 1 คน<sup>(4)</sup> แต่จะสามารถป้องกันได้ 5.4 vascular events ในจำนวน 225 คนนั้น

Risk ของการเกิด new-onset diabetes นั้นเชื่อว่าเป็น class effect ไม่ขึ้นกับว่าเป็นยา statin ตัวใด ไม่ขึ้นกับ potency หรือความเป็น hydrophilic/lipophilic ของยา แต่มีแนวโน้มที่จะเป็น dose dependent โดยที่พบการเกิด new-onset diabetes ในกลุ่มที่เป็น intensive-dose therapy มากกว่ากลุ่มที่เป็น moderate-dose therapy ถึง 12% ถึงแม้ว่าจะมีการลดลงของ cardiovascular event มากกว่าถึง 16% ก็ตาม นั้นแปลความได้ว่าทุกๆ 1000 patient years นั้น intensive-dose therapy ทำให้เกิดเบาหวานเพิ่มขึ้น 2 คนในขณะที่สามารถป้องกันได้ 6.5 cardiovascular events เมื่อเทียบกับ moderate-dose therapy<sup>(5)</sup> และนั่นเป็นหน้าที่ของเราที่จะต้องชั่ง risk ของการเกิด new-onset diabetes เทียบกับ benefit ที่จะได้ใน การลดอัตราการตายและอัตราการเกิด cardiovascular event

กลุ่มประชากรที่เป็นหญิงเป็นกลุ่มที่มักจะไม่ถูกรวมไว้ใน large randomized trials หลายการศึกษาด้วยกัน แต่อย่างไรก็ตามยังพบการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์การเกิด new-onset diabetes ใน postmenopausal women ในการศึกษา Women's Health Initiative observational study และพบว่าการเปลี่ยนแปลงระดับ LDL cholesterol นั้นไม่ได้เป็นตัว predict การเกิด new-onset diabetes แต่กลับพบว่า strong predictors ได้แก่ older age, higher baseline fasting glucose และ features of metabolic syndrome ดังนั้นจึงอาจเป็นไปได้ว่ายา statin นั้นไม่ได้เป็นตัวทำให้เบาหวานเพิ่มขึ้นโดยตรง แต่เป็นเพียง unmask โรคเบาหวานในคนที่มีความเสี่ยงที่จะเป็นโรคเบาหวานอยู่แล้ว

mechanism ที่ทำให้เพิ่มอุบัติการณ์การเกิด new-onset diabetes นั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด การศึกษาเกี่ยวกับ genomewide studies ก็ยังไม่สามารถแสดงให้เห็นถึงความเกี่ยวข้องกันระหว่าง gene ที่ regulate HMG-CoA reductase หรือ gene ที่ regulate LDL metabolism กับโรคเบาหวาน การศึกษาถึงกลไกไประดับเซลล์เชื่อว่ายา statin นั้นอาจ interfere การหลั่ง insulin ของ pancreatic beta cells โดยการไปยับยั้ง calcium-dependent insulin secretion หรือโดยไป interfere กับ isoprenylation of GTP-binding proteins ทำให้ลด expression ของ insulin signaling protein ในเนื้อเยื่อไขมัน เกิดการลดลงของ glucose transport โดยทั่วไประดับ fasting glucose อาจเพิ่มขึ้นเล็กน้อยซึ่งอาจเกิดจากการเพิ่ม insulin resistance (แต่พบว่าการทดลอง euglycemic hyperinsulin clamp นั้นก็ไม่ได้แสดงให้เห็นการเปลี่ยนแปลง insulin sensitivity อย่างชัดเจน)

ในการนี้ FDA (Food and Drug Administration) ของอเมริกาได้ทำการเพิ่มข้อมูลเข้าไปในแผ่นพับยาว่าด้วยการเพิ่มระดับ HbA1c และระดับ fasting blood glucose ในการใช้ยา statin แต่ทาง FDA ยังเชื่อว่าประโยชน์ในการลด cardiovascular event ของยา statin นั้นยังเหนือกว่า risk ที่เพิ่มขึ้นเล็กน้อยต่อการเกิด new-onset diabetes ดังนั้นจึงไม่เป็นที่ต้องสงสัยและลังเลในการใช้ยา statin ในผู้ป่วยที่มี high cardiovascular risk อย่างแน่นอน ส่วนการใช้ยา statin สำหรับ primary prevention ในผู้ป่วยที่มี low cardiovascular risk นั้นยังอยู่ในประเด็นที่ยังต้องถกเถียงกัน ถึงแม้ว่าจะเป็นที่ทราบดีแล้วจากผลการศึกษาหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า statin สามารถการลดอัตราการตาย ลดอัตราการเกิด cardiovascular event ได้เมื่อให้เป็น primary prevention และเนื่องจากว่าการให้ยา statin นั้นต้องให้เป็นระยะเวลายาวนาน ดังนั้นมาตรการที่จะเฝ้าระวังและป้องกันการเกิดโรคเบาหวานจึงมีความจำเป็นในการติดตามผู้ป่วย

ณ ขณะนี้ยังไม่มียาที่มีข้อมูลชี้ชัดว่าประชากรกลุ่มใดที่จะเพิ่มความเสี่ยงต่อ statin-induced diabetes ซึ่งไม่สมควรได้รับยา statin ขณะนี้ข้อมูลเพียงแต่บอกว่า statin-induced diabetes นั้นจะเกิดกับคนที่มีความเสี่ยงที่จะเป็นโรคเบาหวานอยู่แล้ว ดังนั้นจึง

ยังไม่แนะนำให้หยุดยา **statin** เมื่อเกิดโรคเบาหวานขึ้นและยังจะใช้ **target LDL** ตาม **guideline** เดิมต่อไป และแนะนำให้เพิ่มมาตรการการออกกำลังกาย เพิ่มการดูแลเรื่องอาหาร **healthy food** และการควบคุมน้ำหนักในผู้ป่วย **prediabetes** และผู้ป่วย **metabolic syndrome** เราคงต้องรอการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงกลุ่มเสี่ยงที่จะเกิดและกลไกการเกิด **statin-induced diabetes** ต่อไปในอนาคต แต่ ณ ปัจจุบันแนะนำให้ควร **monitor** ระดับ **glucose** และ **HbA1c** ในผู้ป่วยที่มีแนวโน้มที่จะเป็นเบาหวานอยู่แล้ว ส่วนยา **statin** นั้นก็ควรให้ตาม **indication** ที่สมควรซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของ **multifactorial approach** ในการ **management of cardiovascular risk** ต่อไป

#### References:

1. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
2. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
3. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai N, Alderman M, Ridker PM. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2009;32:1924-9.
4. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42.
5. 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;305:2556-64.