

ยานำรู้

Statin Increases HbA1c and Fasting Plasma Glucose

ภราดร ขว่งขึ้น ภ.บ.*

ปัจจุบันมีการใช้ยากลุ่ม 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase inhibitors (statins) มากขึ้นในการลด cholesterol level ในเลือดและลด cardiovascular morbidity and mortality มีการศึกษาทางคลินิก พบว่าผู้ป่วยมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กลไกยังไม่ทราบชัดเจน ทั้งนี้อาจเกิดจากแคลเซียมใน islet cells มากขึ้นทำให้มีการหลั่ง insulin ลดลง หรือมีการลดลงที่ GLUT 4-mediated peripheral glucose uptake

จากการศึกษา The justification for the use of Statins in primary prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin (JUPITER) trial พบว่าการรักษาด้วยยา Rosuvastatin มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นในการเกิดโรคเบาหวาน โดยพบว่าผู้ป่วย เกิดโรคเบาหวานเพิ่มขึ้นร้อยละ 27 เมื่อเทียบกับยาหลอก (placebo) และการศึกษา The Pravastatin or Atorvastatin evaluation and infection therapy : thrombolysis in myocardial infarction 22 (PROVE-IT TIMI 22)¹ พบว่าการใช้ยา Atorvastatin ในขนาดสูงทำให้การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ไม่ดี องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) จึงเปลี่ยนแปลงข้อมูลเอกสารกำกับยาในกลุ่ม

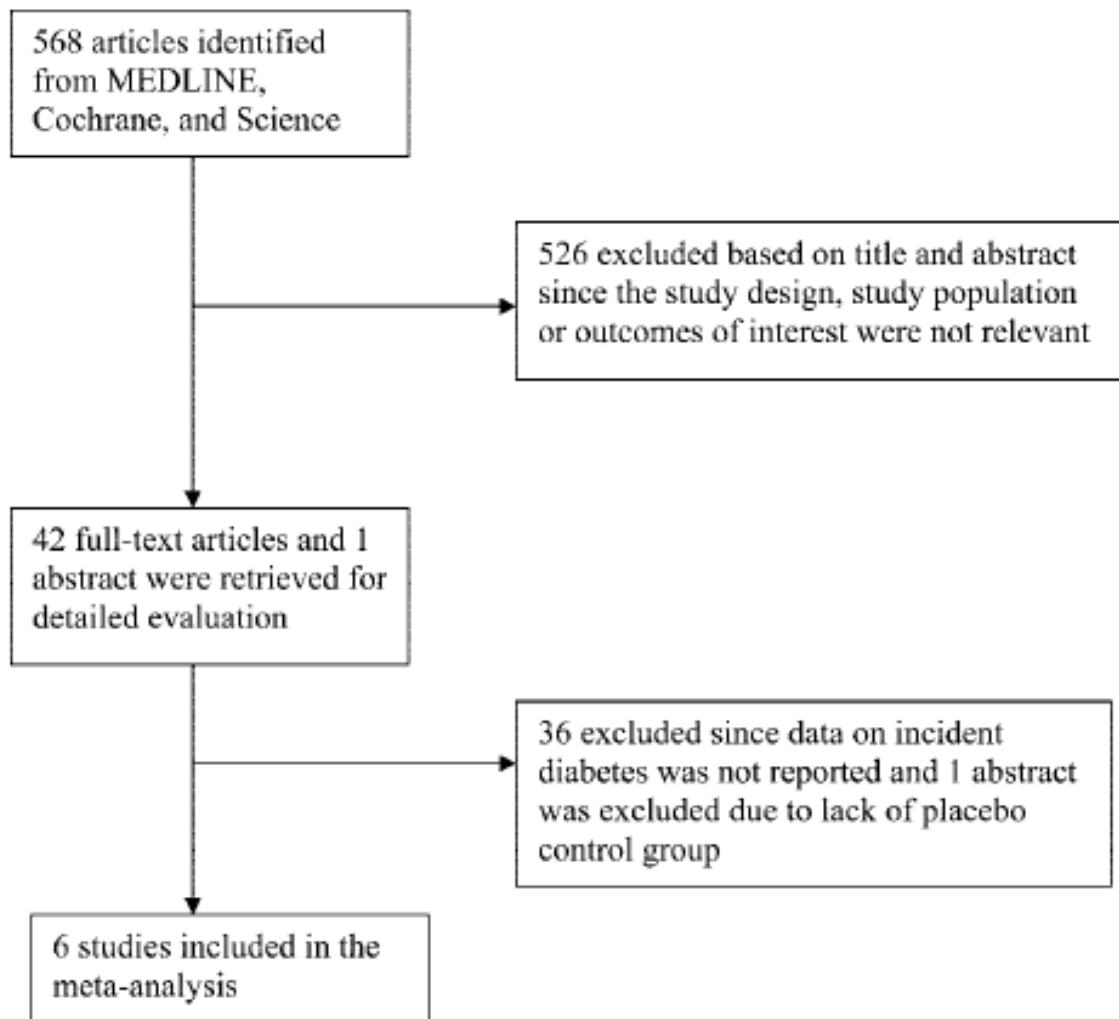
statin ในส่วนของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โดยให้เพิ่มข้อความว่ามีผลทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดและ glycosylated hemoglobin (HbA1c) เพิ่มขึ้น การศึกษาข้อมูลแบบ Meta-analysis โดย Sattar N. และคณะ² ซึ่งเป็นการสืบค้นข้อมูลจาก Medline, Embase และ Cochrane ตั้งแต่ปี 1994 – 2009 จำนวน 13 การศึกษาพบว่ายากลุ่ม Statin เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเบาหวานมากขึ้นร้อยละ 9 (Odds ratio [OR] 1.09; 95% CI 1.02-1.17)

การศึกษาของ Rajpathak SN. และคณะ³ แบบ meta-analysis โดยคัดเลือกการศึกษาดังรูปที่ 1 พบว่าการรักษาด้วยยากลุ่ม Statin เพิ่มปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 การศึกษานี้ได้คัดกรองการศึกษา The heart protection study (HPS), The long-term intervention with Pravastatin in ischemic disease (LIPID) study, The Anglo-Scandinavian Cardiac outcomes trial (ASCOT), The justification for the use of Statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin (JUPITER), และ The controlled Rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA) มีผู้ป่วยจำนวน 57,593 คน ติดตามข้อมูลเป็นระยะเวลา 3.9 ปี พบรายงานความเสี่ยงต่อโรคเบาหวานเล็กน้อยจำนวน 2,082

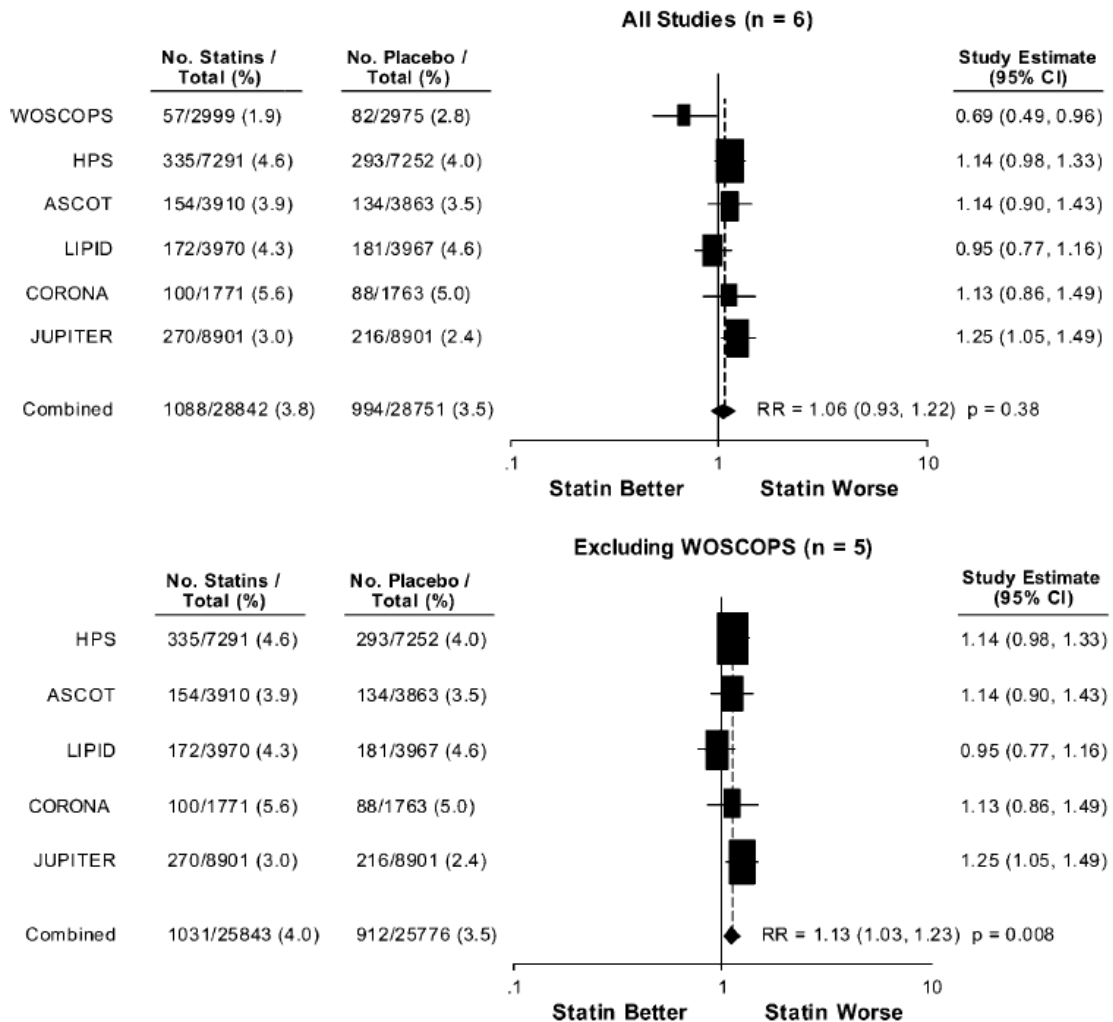
* กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี

ราย (RR 1.13 [95% CI 1.03-1.23]) แต่ถ้านำการศึกษา West of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS) ซึ่งไม่ได้กำหนดมาตรฐานผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นเบาหวาน พบว่าไม่

แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่มีแนวโน้มที่ Statin จะเพิ่มปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดเบาหวานมากขึ้น (RR 1.06 [95% CI 0.93-1.25]) ดังรูปที่ 2



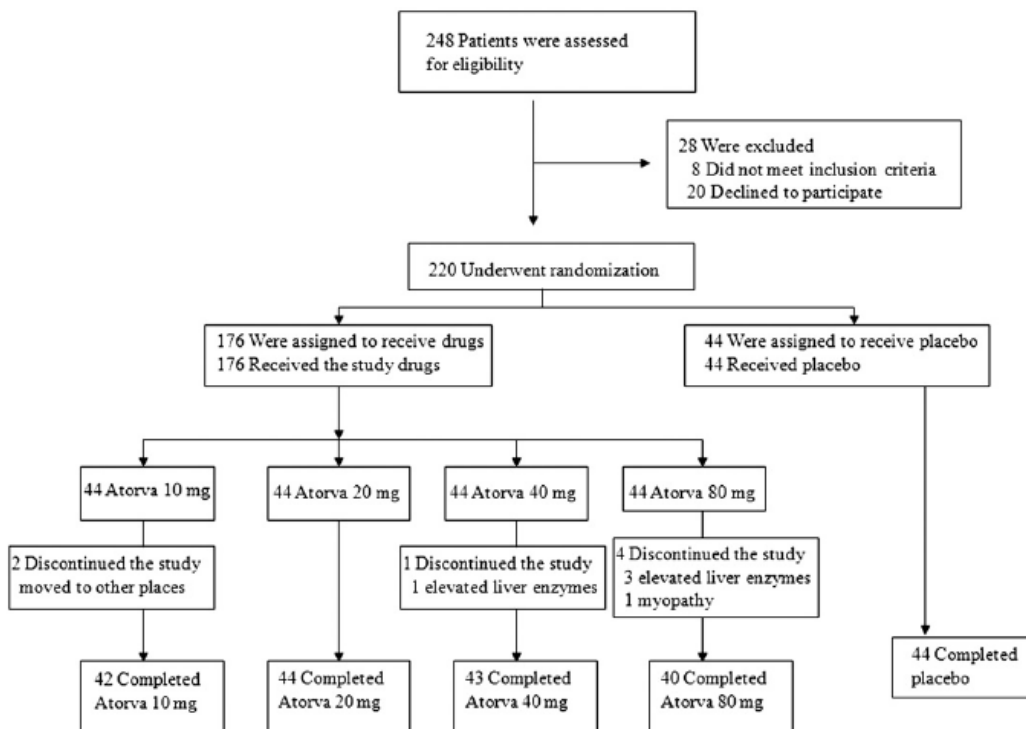
รูปที่ 1 Flowchart of selection of studies for inclusion in the meta-analysis.



รูปที่ 2 Meta-analysis of clinical trials evaluating the effects of statins on diabetes risk.

การศึกษาของ Koh KK, และคณะ⁴ เป็นการ
ศึกษาผลของยา Atorvastatin ที่ทำให้เกิดภาวะ
insulin resistance และระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น
ในผู้ป่วยโรคไขมัน ในเลือดสูง เป็นการศึกษาแบบ

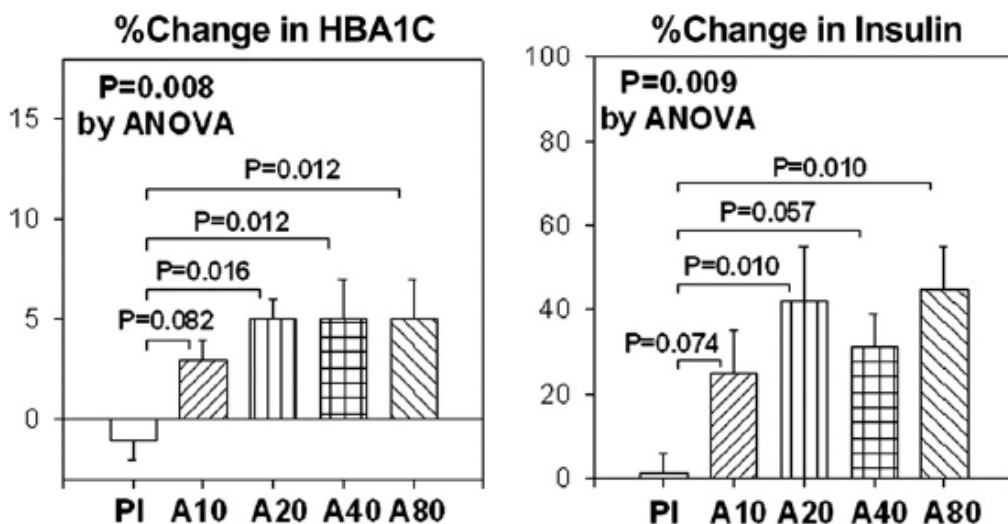
randomized, single-blind, placebo-controlled
parallel study โดยมีผู้ป่วยจำนวน 42, 44, 43,
40 คน ได้รับยา Atorvastatin 10, 20, 40, 80 mg
ตามลำดับเป็นเวลา 2 เดือน ดังรูปที่ 3



รูปที่ 3

ผลการศึกษาพบว่า Atorvastatin 10, 20, 40, 80 mg เพิ่ม fasting plasma insulin (mean changes: 25%, 42%, 31%, 45% ตามลำดับ) และ glycated hemoglobin levels (2%, 5%, 5%,

5% ตามลำดับ) เมื่อเทียบกับ baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (all $p < 0.05$, paired t test) ดังรูปที่ 4



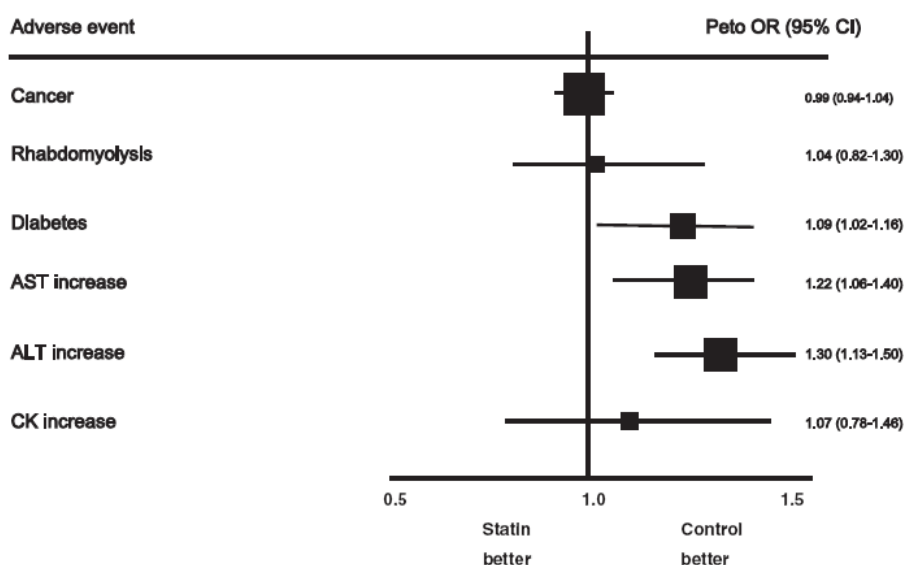
รูปที่ 4 Percent Change in HbA1C and Insulin

การศึกษาของ Sukhija R, และคณะ⁵

เป็นการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย ที่เป็นเบาหวานและ
ไม่เป็นเบาหวาน ผู้ป่วยจำนวน 345,417 คน (อายุ
เฉลี่ย 61 ± 15 ปี, ชาย 94%, เป็นเบาหวาน 6%,
ใช้ statin 20%) เป็นเวลา 2 ปี กลุ่มที่ไม่เป็นเบา
หวานใช้ยา statin พบว่า fasting plasma glucose
(FPG) จาก 98 mg/dL เพิ่มขึ้นเป็น 105 mg/dL และ
ไม่ใช้ยา statin พบว่า FPG จาก 97 mg/dL เพิ่มขึ้น
เป็น 101 mg/dL ($P < 0.0001$) กลุ่มที่เป็นเบาหวาน
ใช้ statin พบว่า FPG จาก 102 mg/dL เพิ่มขึ้นเป็น
141 mg/dL และไม่ใช้ statin พบว่า FPG จาก 100
mg/dL เพิ่มขึ้นเป็น 129 mg/dL ($P < 0.0001$) แสดงให้
เห็นว่ายา statin มีความสัมพันธ์กับการเพิ่ม
ขึ้นของ FPG ในผู้ป่วยไม่เป็นเบาหวานและเป็น
เบาหวาน นอกจากนี้การศึกษานานาชาติของ
Atorvastatin และ Rosuvastatin ของ Thongtang
N, et al.⁶ เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ พบว่ามีปัจจัย
เสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อโรคเบาหวานทั้งคู่

สรุป

ยา statin สามารถลด cardiovascular event⁷ ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยลด All-cause mortality (RR 0.90, 95% CI 0.86-0.94, $P \leq 0.0001$, $I(2)=17\%$), Cardiovascular disease mortality (RR 0.80, 95% CI 0.74-0.87, $P < 0.0001$, $I(2)=27\%$), Fatal myocardial infarction (RR 0.82, 95% CI 0.75-0.91, $P < 0.0001$, $I(2)=21\%$), Non-fatal MI (RR 0.74, 95% CI 0.67-0.81, $P \leq 0.001$, $I(2)=45\%$), Revascularization (RR 0.76, 95% CI 0.70-0.81, $P \leq 0.0001$), composite of fatal and non-fatal strokes (0.86, 95% CI 0.78-0.95, $P=0.004$, $I(2)=41\%$) ดังรูปที่ 5 และการศึกษาแบบ RCTs จำนวน 17 การศึกษาพบว่าเกิดปัจจัยเสี่ยงต่อโรคเบาหวานมากขึ้น (OR 1.09; 95% CI 1.02-1.17, $P=0.001$, $I(2)=11\%$) ดังนั้นจึงควรประเมินความเหมาะสมของการใช้ยาในผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์สูงสุดจากการรักษาด้วยยา statin



รูปที่ 5 Adverse events associated with statin use in included trials.

เอกสารอ้างอิง

1. Sabatine MS, Wiviott SD, Morrow DA, et al. High-dose atorvastatin associated with worse glycemic control: a PROVE-IT TIMI 22 substudy. *Circulation* 2004;110 (Suppl I):S834.
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(9716):735-42.
3. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, et al. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2009;32(10):1924-9.
4. Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Atorvastatin causes insulin resistance and increases ambient glycemia in hypercholesterolemic patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1209-16.
5. Sukhija R, Prayaga S, Marashdeh M, et al. Effect of statins on fasting plasma glucose in diabetic and nondiabetic patients. *J Investig Med* 2009;57:495-9.
6. Thongtang N, Ai M, Otokozawa S, et al. Effects of maximal atorvastatin and rosuvastatin treatment on markers of glucose homeostasis and inflammation. *Am J Cardiol* 2011;107:387-92.
7. Mills EJ, Wu P, Chong G, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM* 2011;104:109-124.