

LE STATINE AUMENTANO IL RISCHIO DI SVILUPPARE DIABETE E INFEZIONI CUTANEE

A cura del Dott. Alessandro Casarella

TAKE HOME MESSAGES

- *Lo Staphylococcus Aureus è la causa più importante di infezioni della cute e dei tessuti molli (SSTI)*
- *Le statine potrebbero ridurre il rischio di infezioni da S. Aureus, ma, paradossalmente risultano associate a nuova insorgenza di diabete che rappresenta un fattore di rischio per le SSTI stesse*
- *Le statine a 91 giorni dall'inizio del trattamento, hanno determinato un aumento del rischio di SSTI e diabete*

INTRODUZIONE

Lo stafilococco aureo (*S. Aureus*) è una delle principali cause di infezioni batteriche della cute e dei tessuti molli (SSTI); tali infezioni si presentano con diverso grado di gravità (da infezioni superficiali a profonde), ed incidono non poco sull'impiego di risorse ospedaliere disponibili¹. Le statine, farmaci largamente prescritti per ridurre il rischio cardiovascolare², mostrano sia un effetto ipolipidizzante sia potenzialità antibatteriche nel ridurre il rischio della batteriemia da *S. Aureus* acquisito in comunità³. Di conseguenza, è ragionevole ipotizzare che le statine potrebbero ridurre il rischio di SSTI, e quindi essere candidabili come parte di un nuovo trattamento per queste infezioni. Tuttavia, le statine potrebbero indurre la comparsa di diabete mellito⁴ che, paradossalmente, costituisce un fattore di rischio per le SSTI¹; a causa della suscettibilità alle infezioni del paziente diabetico, e della colonizzazione della cute da parte dello *S. Aureus*⁵. Inoltre, l'inibizione della sintesi di colesterolo a livello epidermico potrebbe compromettere la funzione barriera della cute⁶, gravando ulteriormente sul rischio di SSTI. Al fine di determinare l'impatto delle statine sul rischio di SSTI, data la natura conflittuale della letteratura disponibile, è stato condotto uno studio tramite la tecnica della *sequence symmetry analysis* (SSA) sulle prescrizioni fatte dal 2001 al 2011, registrate dall'*Australian Department of Veterans' Affairs*.

Le interrelazioni studiate sono state:

1. *Statine ed infezioni della cute e dei tessuti molli*
2. *Statine e diabete*
3. *Diabete e infezioni della cute e dei tessuti molli*

CHE COS'È LA SEQUENCE SYMMETRY ANALYSIS?

La SSA è un metodo utile a trovare reazioni avverse a farmaci, partendo da un database di prescrizioni. Questo metodo fu proposto nel 1996 da Hallas, rivelato molto efficiente nel corso degli anni⁴. La SSA si basa sull'esaminare la sequenza di eventi successivi all'inizio di un trattamento⁴. Se un farmaco (che prenderemo come riferimento "index") è un sospetto agente causale di un evento avverso, potrebbe essere spesso accompagnato dalla somministrazione di un secondo farmaco (che prenderemo come riferimento "outcome") comunemente usato per contrastarlo. Per esempio, se un particolare tipo di farmaco causa diarrea come effetto collaterale, si potrà notare che all'inizio del trattamento seguirà la prescrizione di un maggior numero di farmaci antidiarroici. L'interesse statistico della SSA risiede nel calcolo del Sequence Ratio (SR), che misura l'asimmetria delle sequenze. Il sequence ratio si calcola dividendo il numero delle persone che hanno iniziato il trattamento con il farmaco "outcome" solo dopo l'inizio del farmaco "index" e il numero di persone che hanno iniziato il trattamento con il farmaco "outcome" prima dell'inizio del farmaco "index". In assenza di associazione tra la prescrizione del farmaco index e quella del farmaco outcome, ci aspetteremmo di ritrovare risultati d'uso del farmaco outcome simmetrici, tra i soggetti che lo hanno iniziato prima del farmaco "index" e quelli che lo hanno iniziato dopo. La SSA è stata usata inizialmente come un metodo rapido ed economico per raccogliere ed analizzare le reazioni avverse a farmaci prescritti⁷. I vantaggi della SSA rispetto ad altri studi epidemiologici includono la capacità di controllare diversi fattori di confondimento che non variano nel corso dello studio (sesso, età o genetica)^{7,9}. Per evidenziare gli eventi avversi usando la SSA, è stato necessario esaminare le sequenze di prime prescrizioni a pazienti che assumevano entrambi i farmaci, quello principale considerato come farmaco "index" e quello specificatamente indicato per trattare gli eventi avversi, considerato come farmaco "outcome"^{8,9}. Le sequenze di prescrizioni separate da intervalli di tempo maggiori di 365 giorni, tra il farmaco index e il farmaco outcome non sono state analizzate, allo scopo di minimizzare i potenziali fattori di confondimento legati alle variazioni che avvengono nel tempo. Se il farmaco index aumenta la probabilità di un evento, ci aspetteremmo che il numero di prime prescrizioni del farmaco index (Nindex → marker) assunto prima del marker, sarà significativamente maggiore del numero di prime prescrizioni del farmaco marker (Nmarker → index), assunto prima dell'index. Il crude sequence ratio delle prime prescrizioni (Nindex → marker)/(Nmarker → index) sarà di conseguenza maggiore di uno. L'assunto fondamentale di questa analisi è che se non c'è nesso causale, allora i pazienti primi utilizzatori dei farmaci index e outcome, rispetteranno gli stessi trend di utilizzo di entrambi i farmaci, senza variazioni nelle prescrizioni⁹.

ANALISI PRIMARIA

È stato tracciato un grafico della distribuzione attesa-tempo del numero totale di prime prescrizioni che va dal 1° gennaio 2000 fino al 31 dicembre 2012, che è il tempo richiesto per differenziare i primi utilizzatori dagli utilizzatori cronici^{8,9}. La SSA è stata eseguita sui dati delle prescrizioni del periodo sopracitato per determinare se:

- Le statine aumentassero il rischio di infezioni dei tessuti molli e della cute (SSTI)
- Le statine aumentassero il rischio di diabete
- Se i pazienti diabetici fossero suscettibili alle SSTI.

La SSA è stata eseguita su intervalli di tempo di 91, 182 e 365 giorni per ciascun tipo di relazione, al fine di identificare variazioni temporali del rischio.

ANALISI CONFERMATIVA

All'interno del gruppo di pazienti trattati con statine durante il periodo di studio, sono state eseguite altre SSA su pazienti diabetici (assuntori di farmaci antidiabetici) e non diabetici (non assuntori di farmaci antidiabetici), al fine di determinare se le statine contribuivano al rischio di SSTI in maniera dipendente dall'essere diabetici o meno.

RISULTATI

Il periodo oggetto dello studio è stato dal 1° luglio 2001 al 31 dicembre 2011 compreso, per consentire l'analisi dell'intervallo di 365 giorni precedenti al primo farmaco prescritto, e dell'intervallo di 365 giorni successivi all'ultimo farmaco prescritto. Nel complesso, le statine sono risultate associate ad un rischio significativo di SSTI. Questo rischio è simile per i periodi di 91, 182 e 365 giorni. Le statine sono associate anche ad un rischio significativo di diabete di nuova-insorgenza, con un piccolo e graduale decremento del rischio dal giorno 91, al 182, al 365. L'atorvastatina e la simvastatina hanno contribuito più delle altre statine al verificarsi di questo risultato, anche se ulteriori analisi non hanno restituito risultati statisticamente significativi in un periodo successivo ai 365 giorni. I pazienti diabetici sono risultati esposti ad un maggior rischio di SSTI a 182 e 365 giorni, tuttavia il rischio non è apparso significativo a 91 giorni. Dall'analisi confermativa è emerso che i pazienti non diabetici in cura con statine sono risultati esposti ad un rischio significativo di SSTI a 91, 182 e 365 giorni. Come questi ultimi, anche i pazienti diabetici in cura con statine

sono risultati esposti ad un rischio significativo di SSTI di simile entità, nello stesso periodo di tempo considerato.

Statine e rischio di SSTI

La letteratura clinica contemporanea supporta la correlazione tra statine e diabete^{4,16}, e tra diabete e rischio di SSTI^{1,17}. I risultati di questo studio si accordano con tali assunti, avendo mostrato come le statine abbiano aumentato il rischio di SSTI e di diabete; associato, a sua volta, con un aumento del rischio di SSTI. L'analisi confermativa ha rivelato che pazienti in cura con statine, sia diabetici che non diabetici, hanno un rischio simile di sviluppare SSTI; sottolineando come l'utilizzo di statine contribuisca al rischio di SSTI a prescindere dal diabete. Nell'insieme, questi risultati potrebbero descrivere l'associazione statine-SSTI come risultato di un meccanismo diretto e non diabetogeno. I risultati dello studio contrastano con quelli riportati da Pouwels et al.¹⁸, che invece sottolineano una riduzione dell'uso di antibiotici nei pazienti con diabete di tipo II trattati con statine, rispetto ai non trattati con statine. Al contrario, uno studio di Liappis et al. ha concluso che le statine potrebbero avere un ruolo terapeutico nelle infezioni batteriche, avendo rilevato un aumento statisticamente significativo delle SSTI, in pazienti con batteriemia in trattamento con statine, rispetto ai pazienti non in trattamento²⁰.

Statine e rischio di diabete

Il meccanismo diabetogeno delle statine potrebbe incidere sull'insulino-resistenza oppure sulla diminuzione dell'attività delle cellule beta del pancreas⁴. I pazienti con diabete sono immunocompromessi, il che predisporrebbe ad infezioni da patogeni come *S. Aureus*, aumentando il rischio di SSTI. Lo studio ha rilevato che l'esposizione alle statine determina un rischio maggiore di diabete intorno ai 91 giorni dall'inizio del trattamento, specialmente se il trattamento si basa su atorvastatina e simvastatina. L'uso delle statine potrebbe portare alla up-regulation dei recettori delle LDL, riducendo il colesterolo LDL plasmatico (LDL-C), e determinando l'aumento del LDL-C intracellulare e la riduzione della funzionalità delle cellule beta del pancreas⁴. Inoltre, la riduzione del coenzima Q10 risultante dall'inibizione della via del mevalonato potrebbe interferire con la catena di trasporto degli elettroni a livello mitocondriale e andare a compromettere la secrezione di insulina⁴. La riduzione dei livelli di LDL-C e/o coenzima Q10 da parte delle statine, è associata ad un aumento del rischio di diabete che potrebbe rappresentare un meccanismo utile a spiegare l'aumento del rischio di diabete indotto da statine a 91 giorni, come riportato dallo studio in esame. Altri possibili meccanismi diabetogeni delle statine potrebbero coinvolgere il microbioma intestinale

dell'uomo, e il metabolismo degli acidi biliari, dai quali potrebbero scaturire alterazioni del controllo glicemico e dell'immunità innata²³. Gli acidi biliari regolano l'omeostasi del glucosio attraverso recettori nucleari come il PXR, e attivano le difese immunitarie attraverso recettori della vitamina D²⁴. Inoltre, le statine sarebbero in grado di rimodellare il microbiota intestinale in modelli animali²⁵, determinando un aumento del rischio di diabete²⁶. Le implicazioni cliniche della disbiosi intestinale dovuta a statine è incerta. Un decremento dei livelli di vitamina D potrebbe innalzare il rischio di diabete in maniera diretta (attraverso l'interferenza con i recettori dell'insulina, il signalling, e il trasporto del glucosio) o in maniera indiretta (secondariamente all'iperparatiroidismo)²⁷. In ogni caso, l'insieme degli effetti delle statine sui livelli di vitamina D è ancora incerto, nell'uomo. Diversi studi hanno restituito risultati conflittuali, alcuni evidenziando come le statine sarebbero in grado di aumentare i livelli di vitamina D²⁸, altri evidenziando l'inesistenza di tale effetto²⁹. Inoltre, l'effetto della vitamina D sulle infezioni appare ambivalente²⁹. La vitamina D potrebbe prevenire le infezioni andando a potenziare l'immunità innata attraverso l'aumento della chemiotassi, della fagocitosi e dell'attivazione dei peptidi antimicrobici³⁰. Tuttavia, allo stesso tempo, aumentando le cellule T regolatorie (Treg) e inibendo le cellule T helper tipo 1 (Th1) e tipo 17 (Th17)³⁰, la risposta immunitaria adattiva (la risposta immunitaria ritardata) contro il patogeno potrebbe essere attenuata. Di conseguenza, l'influenza della vitamina D sulle infezioni e sul sistema immunitario non è ben chiara.

Statine e sistema immunitario

Le cellule Th1 e Th17 sono responsabili della risposta immunitaria contro i patogeni, dalla quale scaturisce la risposta infiammatoria³¹. Le cellule Treg, tuttavia, giocano un ruolo nel mantenimento dell'omeostasi dell'organismo, andando a sopprimere l'attività delle cellule T, esercitando di conseguenza effetti anti-infiammatori³¹. L'inibizione della HMG-CoA reduttasi da parte delle statine induce la riduzione del colesterolo e degli isoprenoidi, essenziali per il meccanismo di segnalazione intracellulare; da questo può derivare l'incremento delle cellule Treg, antinfiammatorie, e la riduzione delle cellule Th1 e 17, proinfiammatorie³². I dati clinici indicano che le statine ridurrebbero il numero delle cellule Th1 e Th17, e potrebbero aumentare le Treg tra la 4° e la 12° settimana^{32,33}, suggerendo che i pazienti in terapia con questi farmaci potrebbero essere maggiormente suscettibili ad infezioni, in accordo con quanto riportato dallo studio in esame, rispetto alla relazione tra l'utilizzo di statine e l'incremento del rischio di SSTI. La cute provvede ad una funzione barriera, andando a proteggere l'ospite da noxae patogene come i batteri. Successivamente ad un trauma della cute, la sintesi epidermica di colesterolo e l'attività del HMG-CoA reduttasi aumentano rapidamente per ripristinarne la funzione⁶. Se la sintesi epidermica di colesterolo viene impedita da applicazioni topiche di statine, il recupero della funzione barriera della cute viene ritardato⁶. I dati clinici suggeriscono anche che alti livelli di colesterolo potrebbero determinare effetti immunoprotettivi contro le infezioni³⁴.

Diminuendo i livelli di colesterolo, le statine potrebbero teoricamente compromettere la funzione di barriera della cute, aumentando la suscettibilità alle infezioni. Tuttavia, paradossalmente, le statine sono state associate ad una diminuzione del rischio di infezioni³. Pertanto, gli effetti della riduzione del colesterolo della cute sono da verificare.

DISCUSSIONI E CONCLUSIONE

Nell'ambito delle conoscenze ad oggi note, non ci sono studi clinici sulle statine che ne attestino distintamente l'associazione ad un incremento del rischio di SSTI. Peraltro, vi sono dei risultati conflittuali rispetto all'effetto delle statine sul rischio di infezioni; alcuni supportano l'ipotesi che le statine riducano il rischio di infezione^{3,13}, mentre altre rifiutano questa ipotesi affermando il contrario^{14,15}. Confrontando i risultati dello studio con la letteratura disponibile, basati su metodi non-SSA correlati, vi sarebbero risultati clinici in linea con i risultati dello studio, che spiegherebbero plausibili meccanismi d'azione delle statine, sulle SSTI e sul diabete. Lo studio supporta l'ipotesi che gli utilizzatori di statine abbiano un rischio aumentato di SSTI, probabilmente indipendente dallo stato diabetico. Le statine potrebbero incrementare il rischio di SSTI tramite vie dirette o indirette. L'evidenza clinica suggerisce una depressione dell'immunità innata dovuta all'aumento delle cellule Treg nei primi 91 giorni dall'inizio del trattamento e la concomitante inibizione delle cellule Th1 e Th17 (meccanismo diretto); inoltre, la riduzione di LDL-C e coenzima Q10 negli stessi 91 giorni dall'inizio del trattamento, aumenta il rischio di diabete che a sua volta incrementa il rischio di SSTI (meccanismo indiretto). Sono richiesti studi clinici più approfonditi al fine di confermare questi meccanismi, così come per accertare l'effetto delle statine sulla disbiosi intestinale, sulla compromissione del metabolismo degli acidi biliari, sui livelli di vitamina D e sugli effetti della riduzione del colesterolo epidermico sulla funzione della cute. A prescindere dai presenti meccanismi, potrebbe essere consigliabile per i clinici, monitorare i livelli di glicemia degli utilizzatori di statine predisposti al diabete, ed essere consapevoli dell'aumento del rischio di SSTI in questi pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Tognetti L, Martinelli C, Berti S, et al. Bacterial skin and soft tissue infections: review of the epidemiology, microbiology, aetiopathogenesis and treatment: a collaboration between dermatologists and infectivologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(8):931-941.
2. Blaha MJ, Martin SS. How do statins work? Changing paradigms with implications for statin allocation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62 (25):2392-2394.
3. Smit J, Lopez-Cortes LE, Thomsen RW, et al. Statin use and risk of community-acquired *Staphylococcus Aureus* bacteremia: a population-based case-control study. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(10):1469-1478.
4. Betteridge DJ, Carmena R. The diabetogenic action of statins - mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(2):99-110.
5. Weintrob AC, Sexton DJ. Susceptibility to infections in persons with diabetes mellitus. In: UpToDate, edWeller PF, UpToDate, Waltham, MA. [cited 2017 Nov 02]. 2016.
6. Feingold KR. Thematic review series: skin lipids. The role of epidermal lipids in cutaneous permeability barrier homeostasis. *J Lipid Res*. 2007;48(12):2531-2546.
7. Lai EC, Pratt N, Hsieh CY, et al. Sequence symmetry analysis in pharmacovigilance and pharmacoepidemiologic studies. *Eur J Epidemiol*. 2017;32(7):567-582.
8. Hallas J. Evidence of depression provoked by cardiovascular medication: a prescription sequence symmetry analysis. *Epidemiology*. 1996;7 (5):478-484.
9. Tsiropoulos I, Andersen M, Hallas J. Adverse events with use of antiepileptic drugs: a prescription and event symmetry analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(6):483-491.
10. Australian Government Department of Veterans' Affairs. Treatment population statistics. Quarterly report - December 2012. In, Canberra, Australia 2012.
11. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2018. Norway: Norwegian Institute of Public Health; 2018.
12. Nelson P. Socio-economic indexes for 2009 electoral divisions: 2006 Census, Research Paper No. 1 2010–11. In, Department of Parliamentary Services, Parliamentary Library, Canberra, 2010.
13. Tleyjeh IM, Kashour T, Hakim FA, et al. Statins for the prevention and treatment of infections: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2009;169(18):1658-1667
14. Hauer-Jensen M, Fort C, Mehta JL, Fink LM. Influence of statins on postoperative wound complications after inguinal or ventral herniorrhaphy. *Hernia*. 2006;10(1):48-52.
15. van den Hoek HL, Bos WJW, de Boer A, van de Garde EMW. Statins and prevention of infections: systematic review and meta-analysis of data from large randomised placebo controlled trials. *BMJ*. 2011;343 : d7281.
16. Brault M, Ray J, Gomez Y-H, Mantzoros CS, Daskalopoulou SS. Statin treatment and new-onset diabetes: a review of proposed mechanisms. *Metabolism*. 2014;63(6):735-745.
17. Ki V, Rotstein C. Bacterial skin and soft tissue infections in adults: a review of their epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and site of care. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2008;19(2):173-184.
18. Pouwels KB, Widyakusuma NN, Bos JH, Hak E. Association between statins and infections among patients with diabetes: a cohort and prescription sequence symmetry analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(10):1124-1130.

19. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index: J - Antiinfectives for systemic use. Norway: Norwegian Institute of Public Health; 2018.
20. Liappis AP, Kan VL, Rochester CG, Simon GL. The effect of statins on mortality in patients with bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2001;33 (8):1352-1357.
21. Dryden MS. Alternative clinical indications for novel antibiotics licensed for skin and soft tissue infection? *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28(2):117-124.
22. Hargreaves IP, Duncan AJ, Heales SJ, Land JM. The effect of HMG- CoA reductase inhibitors on coenzyme Q10: possible biochemical/clinical implications. *Drug Saf*. 2005;28(8):659-676.
23. Jones ML, Martoni CJ, Ganopolsky JG, Labbe A, Prakash S. The human microbiome and bile acid metabolism: dysbiosis, dysmetabolism, disease and intervention. *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14(4):467-482.
24. Schaap FG, Trauner M, Jansen PL. Bile acid receptors as targets for drug development. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(1):55-67.
25. Le Bastard Q, Al-Ghalith GA, Gregoire M, et al. Systematic review: human gut dysbiosis induced by non-antibiotic prescription medications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(3):332-345.
26. Caparros-Martin JA, Lareu RR, Ramsay JP, et al. Statin therapy causes gut dysbiosis in mice through a PXR-dependent mechanism. *Microbiome*. 2017;5(1):95.
27. Mezza T, Muscogiuri G, Sorice GP, et al. Vitamin D deficiency: a new risk factor for type 2 diabetes. *Ann Nutr Metab*. 2012;61(4):337-348.
28. Yavuz B, Ertugrul DT. Statins and vitamin D: a hot topic that will be discussed for a long time. *Dermatoendocrinol*. 2012;4(1):8-9.
29. Mazidi M, Rezaie P, Vatanparast H, Kengne AP. Effect of statins on serum vitamin D concentrations: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2017;47(1):93-101.
30. Iruretagoyena M, Hirigoyen D, Naves R, Burgos PI. Immune response modulation by vitamin D: role in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2015;6:Article 513.
31. Nurieva RI, Chung Y. Understanding the development and function of T follicular helper cells. *Cell Mol Immunol*. 2010;7(3):190-197.
32. Forero-Pena DA, Gutierrez FR. Statins as modulators of regulatory T-cell biology. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:167086.
33. Mausner-Fainberg K, Luboshits G, Mor A, et al. The effect of HMG-CoA reductase inhibitors on naturally occurring CD4+CD25+ T cells. *Atherosclerosis*. 2008;197(2):829-839.
34. Ravnskov U. High cholesterol may protect against infections and atherosclerosis. *QJM*. 2003;9:927-934.
35. Brookhart MA, Patrick AR, Dormuth C, et al. Adherence to lipid-lowering therapy and the use of preventive health services: an investigation of the healthy user effect. *Am J Epidemiol*. 2007;166(3):348-354.
36. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Circulation*. 2019; 139(25): e1082–e1143.
37. 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(24):2556-2564.

38. Erqou S, Lee CC, Adler AI. Statins and glycaemic control in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2014;57(12):2444-2452.
39. Ko HHT, Lareu RR, Dix BR, Hughes JD, Parsons RW. A sequence symmetry analysis of the interrelationships between statins, diabetes and skin infections. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85:2559–2567.
40. Hallas J. Evidence of depression provoked by cardiovascular medication: a prescription sequence symmetry analysis. *Epidemiology*. 1996;7(5):478–84.