

HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials.

Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, Holmes MV, Engmann JE, Shah T, Sofat R, Stender S, Johnson PC, Scott RA, Leusink M, Verweij N, Sharp SJ, Guo Y, Giambartolomei C, Chung C, Peasey A, Amuzu A, Li K, Palmen J, Howard P, Cooper JA, Drenos F, Li YR, Lowe G, Gallacher J, Stewart MC, Tzoulaki I, Buxbaum SG, van der A DL, Forouhi NG, Onland-Moret NC, van der Schouw YT, Schnabel RB, Hubacek JA, Kubinova R, Baceviciene M, Tamosiunas A, Pajak A, Topor-Madry R, Stepaniak U, Malyutina S, Baldassarre D, Sennblad B, Tremoli E, de Faire U, Veglia F, Ford I, Jukema JW, Westendorp RG, de Borst GJ, de Jong PA, Algra A, Spiering W, der Zee AH, Klungel OH, de Boer A, Doevendans PA, Eaton CB, Robinson JG, Duggan D; DIAGRAM Consortium, MAGIC Consortium, InterAct Consortium, Kjekshus J, Downs JR, Gotto AM, Keech AC, Marchioli R, Tognoni G, Sever PS, Poulter NR, Waters DD, Pedersen TR, Amarenco P, Nakamura H, McMurray JJ, Lewsey JD, Chasman DI, Ridker PM, Maggioni AP, Tavazzi L, Ray KK, Seshasai SR, Manson JE, Price JF, Whincup PH, Morris RW, Lawlor DA, Smith GD, Ben-Shlomo Y, Schreiner PJ, Fornage M, Siscovick DS, Cushman M, Kumari M, Wareham NJ, Verschuren WM, Redline S, Patel SR, Whittaker JC, Hamsten A, Delaney JA, Dale C, Gaunt TR, Wong A, Kuh D, Hardy R, Kathiresan S, Castillo BA, van der Harst P, Brunner EJ, Tybjaerg-Hansen A, Marmot MG, Krauss RM, Tsai M, Coresh J, Hoogeveen RC, Psaty BM, Lange LA, Hakonarson H, Dudbridge F, Humphries SE, Talmud PJ, Kivimäki M, Timpson NJ, Langenberg C, Asselbergs FW, Voevoda M, Bobak M, Pikhart H, Wilson JG, Reiner AP, Keating BJ, Hingorani AD, Sattar N.

Lancet. 2014 Sep 24. pii: S0140-6736(14)61183-1.

以前より、スタチンは新規 2 型糖尿病発症を増加させるという懸念があり、実際にそのような報告は多いが、なぜ、スタチンが糖尿病の増加に関与するかがはっきりしない。1つの理由として、HMGCR(HMH-CoA 還元酵素)阻害の結果である可能性があり、その仮説をメタ解析で検証した論文である。HMGCR 阻害の代用として、HMGCR 遺伝子の SNP rs17238484 および rs12916 の変異を用いた。

43 の遺伝的研究の 223463 人について、各 rs17238484-G アレルは平均 0.06mmol/L(95%信頼区間 0.05-0.07)の LDL コレステロール濃度の低下および次の増加と関連していた。体重、腹囲 (、血漿インスリン濃度、血漿血糖濃度)、rs12916 SNP も LDL コレステロール、体重、腹囲について同様の効果が認められた。rs17238484-G アレルは有意ではないが 2 型糖尿病のリスク増加と関連していた (アレル毎のオッズ比 1.02, 95%信頼区間 1.00-1.05)。rs12916-T アレルは有意に関連していた。ランダム化試験の 129170 人について、スタチンは追跡後一年の時点で LDL コレステロールを減らし、平均 4.2 年(範囲は 1.9-6.7 年)追跡時点で体重を増加させていた。

今回の結果より、2 型糖尿病の増加は少なくとも部分的には HMGCR の阻害によって説明できるが、それではその結果として心血管イベントが増加するというエビデンスはない。スタチンの種類によっても差があるかどうかははっきりしない。