

skulære events og sygdom stadig er lige så høj hos disse som hos personer, der ikke har en øget risiko for at få NOD [27, 29]. Statiners reduktion af risikoen for kardiovaskulær event er større end risikoen for, at der udvikles NOD. Kombinationen af pravastatins gavnlige effekt på blodsukkeret med et af de nyere statiners effekt på hjerte-kar-sygdom ville være attraktiv. Det anbefales, at patienter med øget risiko for udviklingen af DM følges tæt, når de påbegynder behandling med statiner.

KORRESPONDANCE: Sascha Pilemann-Lyberg, Klintemarken 15, 2860 Søborg. E-mail: pilemannlyberg@gmail.com

ANTAGET: 10. april 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 29. juli 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Colbert JD, Stone JA. Statin use and the risk of incident diabetes mellitus: a review of the literature. *Can J Cardiol* 2012;28:581-9.
- Zhou Q, Lian JK. Pleiotropic effects of statines – basic research and clinical perspectives. *Circ J* 2010;74:818-26.
- Christ M, Bauersachs J, Liebetrau C et al. Glucose increases endothelial-dependent superoxide formation in coronary arteries by NAD(P)H oxidase activation: attenuation by the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor atorvastatin. *Diabetes* 2002;51:2648-52.
- Su YM, Xu YM, Sun YMM et al. Comparison of the effects of simvastatin versus atorvastatin on oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010;55:21-5.
- Vecchione C, Gentile MT, Aretini A et al. A novel mechanism of action for statins against diabetes-induced oxidative stress. *Diabetologia* 2007;50:874-80.
- Wang W, Wong CW. Statins enhance peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1alpha activity to regulate energy metabolism. *J Mol Med* 2010;88:309-17.
- Paintlia AS, Paintlia MK, Singh AK et al. Activation of PPARgamma and PTEN cascade participates in lovastatin-mediated accelerated differentiation of oligodendrocyte progenitor cells. *Glia* 2010;58:1669-85.
- Lee J, Hong EM, Koh DH et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) activate expression of PPARalpha/PPARgamma and ABCA1 in cultured gallbladder epithelial cells. *Dig Dis Sci* 2010;55:292-9.
- Schachter M. Chemical, pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19:117-25.
- Yamazaki M, Suzuki H, Hanano M et al. Sodium-independent multispecific ion transporter mediates active transport of pravastatin into rat liver. *Am J Physiol* 1993;264:36-44.
- Yada T, Nakata M, Shiraishi T et al. Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose-induced cytosolic Ca²⁺ signalling and insulin secretion due to blockade of L-type Ca²⁺ channels in rat islet beta-cells. *Br J Pharmacol* 1999;126:1205-13.
- Vecchione C, Gentile MT, Aretini A et al. A novel mechanism of action for statins against diabetes-induced oxidative stress. *Diabetologia* 2007;50:874-80.
- Pessin JE, Bell GI. Mammalian facilitative glucose transporter family: structure and molecular regulation. *Annu Rev Physiol* 1992;54:911-30.
- Minokoshi Y, Kahn CR, Kahn BB. Tissue-specific ablation of the GLUT4 glucose transporter or the insulin receptor challenges assumptions about insulin action and glucose homeostasis. *J Biol Chem* 2003;278:33609-12.
- Carvalho E, Kotani K, Peroni OD et al. Adipose-specific overexpression of GLUT4 reverses insulin resistance and diabetes in mice lacking GLUT4 selectively in muscle. *Am J Physiol Endocrin Metab* 2005;289:E551-E561.
- Wang Z, Thurmond DC. Mechanisms of biphasic insulin-granule exocytosis – roles of the cytoskeleton, small GTPases and SNARE proteins. *J Cell Sci* 2009;122:893-903.
- Zhou Q, Liao JK. Pleiotropic effects of statins. *Circ J* 2010;74:818-26.
- Baker WL, Talati R, White CM et al. Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:98-107.
- Hao M, Bogan JS. Cholesterol regulates glucose-stimulated insulin secretion through phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate. *J Biol Chem* 2009;284:29489-98.
- Camp HS, Ren D, Leff T. Adipogenesis and fat-cell function in obesity and diabetes. *Trends Mol Med* 2002;8:442-7.
- Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 2010;316:129-39.
- Li S, Shin HJ, Ding EL et al. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;302:179-88.
- Phillips SA, Kung JT. Mechanisms of adiponectin regulation and use as a pharmacological target. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10:676-83.
- Steppan CM, Bailey ST, Bhat S et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-12.
- Rajala MW, Qi Y, Patel HR et al. Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting. *Diabetes* 2004;53:1671-9.
- Chamberlain LH. Inhibition of isoprenoid biosynthesis causes insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 2001;507:357-61.
- Sattar N, Preiss D, Murray H et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42.
- Koh KK, Quon MJ, Sakuma I et al. Differential metabolic effects of rosuvastatin and pravastatin in hypercholesterolemic patients. *Int J Cardiol* 26. dec 2011 (epub ahead of print).
- Preiss D, Seshasai S, 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.

Behandling med statiner medfører en øget risiko for udvikling af type 2-diabetes

Anette Bratt Solis¹, Sascha Pilemann-Lyberg² & Peter Gæde¹

Behandling med statiner af patienter, der har øget risiko for hjerte-kar-sygdom, er vigtig, sikker og effektiv. Der skelnes mellem primær og sekundær forebyggelse. Sekundær forebyggelse er rettet mod højrisikopatienter, som er patienter med diabetes og/eller erkendt kardiovaskulær sygdom (CVD), hvor risikoen for død er mindst 20% inden for en tiårsperiode uden forebyggende behandling [1]. Statiner har gentagne gange vist sig at nedsætte risikoen for kardiovasku-

lære tilfælde af størrelsesordenen 21% pr. 1 mmol/l reduktion i koncentrationen af lavdensitetslipoprotein-kolesterol (LDL-C) hos både højrisikopatienter med diagnosticeret CVD og patienter uden diagnosticeret CVD [2]. Det anbefales derfor af Cholesterol Treatment Trialist Collaboration (CTTC), at statiner også overvejes i primært forebyggelsesøjemed [2]. Ved udgangen af 2011 var der registreret 306.600 personer med diabetes i Diabetesregisteret.

STATUSARTIKEL

1) Medicinsk Afdeling, Slagelse Sygehus
2) Medicinsk Afdeling, Bispebjerg Hospital

Ugeskr Læger
2014;176:V02130116

GIVER STATINER DIABETES?

Statiner er sikre at bruge og giver ikke øget risiko for cancer eller død af anden årsag [2]. Således opvejes den lave risiko for myopati (incidens: 0,5 pr. 1.000 over fem år) og rhabdomyolyse (incidens: 0,1 pr. 1.000 over fem år) af den reducerede risiko for kardiovaskulære tilfælde (21% pr. 1 mmol/l reduktion i LDL-C) [2].

Det første studie, hvis resultater tydede på en sammenhæng mellem statinbehandling og diabetes, var West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) [3] fra 1995. Man påviste en beskyttende effekt af pravastatin over for nyudvikling af type 2-diabetes (*new-onset*-type 2-diabetes (NOD)). I WOSCOPS blev midaldrende mænd uden CVD med moderat hyperkolesterolemie randomiseret til enten 40 mg pravastatin eller placebo over en periode på fem år. I tilgift til den beskyttende effekt over for NOD (oddsratio (OR): 0,79) sås en relativ risikoreduktion for kardiovaskulære tilfælde på 31% [4].

JUPITER-studiet anses for at være udløseren af debatten om statiner og diabetes [5]. Tilsyneladende raske deltagere uden diabetes eller CVD blev randomiseret til enten rosuvastatin 20 mg eller placebo. Der var dog en overvægt af deltagere med metabolisk syndrom (41%), *body mass index* (BMI) over gennemsnittet og præhypertension. OR for NOD var 1,26, mens *hazard ratio* (HR) for det primære endepunkt var 0,56 (myokardieinfarkt, slagtilfælde, arteriel revaskularisering, ustabil angina pectoris og død af kardiovaskulær årsag) [6]. Hos deltagere uden risikofaktorer sås der ingen øget risiko for diabetes, som forekom hos 0,4% i begge grupper. Hos deltagere med én eller flere risikofaktorer forekom DMT2 hos 4,49% i rosuvastatingruppen og hos 3,54% i placebogruppen [7].

Senest er der publiceret flere metaanalyser, hvor man har dokumenteret en øget risiko for NOD på 9% hos patienter, der var i behandling med statiner [8, 9]. Forskellige årsagssammenhænge er foreslået.

Eksempelvis lever statinbehandlede patienter længere end placebobehandlede patienter og kan derfor nå at udvikle en diabetes. Desuden vil en hyppigere frekvens af blodprøver afsløre en diabetes tidligere end ellers [5]. *Preiss et al* kunne i deres metaanalyse [10] fra 2011 vise en forskel på middel- og højdosisstatinbehandling med hensyn til risikoen for NOD. Sammenhængen blev undersøgt ud fra fem studier; TNT [11], IDEAL [12], SEARCH [13], PROVE IT-TIMI 22 [14] og A to Z [15] med i alt 32.752 deltagere, der ikke havde diabetes ved studiestart. *Preiss et al* fandt en øget risiko for NOD i størrelsesordenen én ekstra NOD i højdosisgruppen for hver 498 patientår sammenlignet med moderatdosisgruppen. Til gengæld oplevede højdosisgruppen ét kardiovaskulært tilfælde færre pr. 155 patientår.

I *Colbert et al's* review [9] fra 2012 har man medtaget seks metaanalyser omhandlende statiner og risikoen for NOD (**Tabel 1**).

I *Sattar et al's* metaanalyse fra 2010 [8] med 13 statinstudier inkluderede man de samme studier som i *Coleman et al's* metaanalyse fra 2008 [16] og *Rajpathak et al's* metaanalyse fra 2009 [17]. Metaanalysen omfattede studier fra perioden 1994-2009 med mere end 1.000 deltagere og af mindst ét års varighed. De inkluderede studier og OR er vist i **Figur 1**. *Sattar et al* fandt en øget risiko for NOD med OR 1,09, svarende til at 255 patienter skulle behandles i fire år for hvert ekstra tilfælde af NOD. Fordelen ved statinbehandling oversteg risikoen for NOD i forholdet 9:1, dvs. at ni kardiovaskulære tilfælde kunne undgås for hver NOD. Eneste risikofaktor for NOD, som *Sattar et al* fandt, var alder.

Mills et al udgav i 2010 den til dato største metaanalyse [18] over statiner, virkning og bivirkninger, herunder risikoen for NOD. I analysen indgik 76 randomiserede kliniske forsøg med 170.255 deltagere. I 17 forsøg (111.003 deltagere) kunne der indsamles data om risikoen for NOD. *Mills et al* fandt en reduktion i død af alle årsager på 10%, hvilket svarer til et fald i RR på 1,1% pr. 10% reduktion af LDL-C. Risikoen for at dø af CVD faldt med 19%, der svarer til et fald i RR på 5,6% pr. 10% fald i LDL-C. Resultaterne stemmer overens med CTTIC's resultater. *Mills et al* fandt den samme OR for NOD som *Sattar et al*: 1,09.

I januar 2012 publiceredes resultater fra [19], der omhandler 161.808 kvinder, fulgt i 12 år, svarende til mere end en mio. patientår. HR for NOD blev fundet at være 1,48, men studiet var ikke et randomiseret, kontrolleret statinstudie.

ER DER FORSKEL PÅ STATINER?

Statiner kan påvirke insulinsekretionen og insulinsensitiviteten på forskellig vis. En mulig faktor kunne

TABEL 1

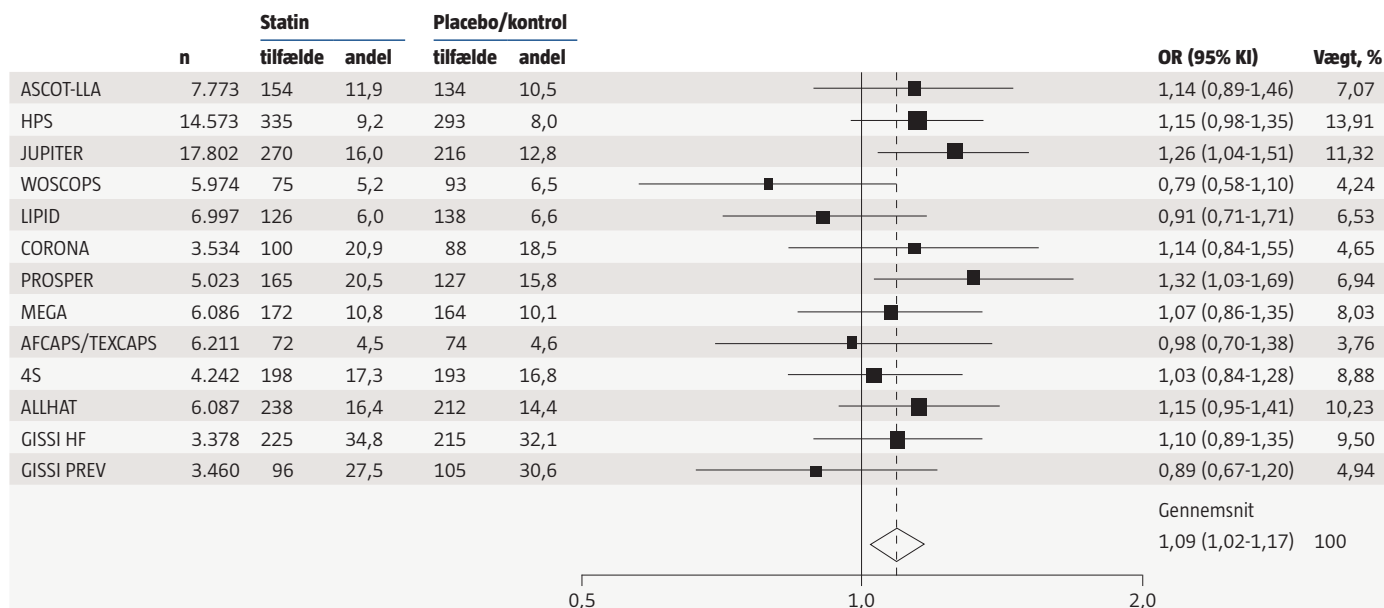
Statiner og risikoen for *new-onset*-diabetes (NOD) (oversat fra [9]).

Reference	Intervention	Studier, n	Risiko for NOD
<i>Coleman et al</i> [16]	Statin vs. placebo	5	RR: 1,03 (95% KI: 0,89-1,19)
<i>Rajpathak et al</i> [17]	Statin vs. placebo	6	RR: 1,06 (95% KI: 0,93-1,25)
<i>Sattar et al</i> [8]	Statin vs. placebo	13	RR: 1,09 (95% KI: 1,02-1,17)
<i>Mills et al</i> [18]	Statin vs. placebo	17	OR: 1,09 (95% KI: 1,02-1,09)
<i>Preiss et al</i> [10]	Statin: højdosis vs. standarddosis	5	OR: 1,12 (95% KI: 1,04-1,22)
<i>Culver et al</i> [19]	Statin vs. ingen statin	3	HR: 1,48 (95% KI: 1,38-1,59)

KI = konfidensinterval; OR = oddsratio; RR = relativ risiko

FIGUR 1

Sammenhæng mellem statinbehandling og *new-onset*-diabetes, fra [8].



KI = konfidensinterval; OR = oddsratio

være deres forskellige vandopløselighed. Pravastatin er hydrofilt, rosuvastatin lidt mindre hydrofilt, mens simvastatin og atorvastatin er lipofile molekyler. De virker på samme måde ved at hæmme det hastighedsbestemmende enzym i kolesterolsyntesen, 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA (HMG-CoA)-reduktasen.

WOSCOPS, LIPID og GISSI PREV skilte sig i *Sattar et al's* analyse ud ved en OR < 1 for NOD. Alle tre studier var pravastatinstudier, og nogle ikkekliniske forsøg har da også vist en beskyttende effekt af pravastatin over for NOD [20, 21].

Det er dog ikke entydigt, om pravastatin beskytter mod diabetes. PROSPER [22] og MEGA [23] er også pravastatinstudier, men har i *Sattar et al's* metaanalyse ikke kunnet vise samme beskyttende effekt over for NOD som i f.eks. WOSCOPS. Risikofaktorer for NOD i WOSCOPS blev fundet at være BMI, triglyceridniveau og glukoseniveau i gråzoneområdet [4]. LIPID-studiet [24] viste ligeledes en beskyttende effekt over for NOD med en OR på 0,91. Deltagerne var overvejende mænd (83%), der var diagnosticeret med iskæmisk hjertesygdom. PROSPER adskiller sig fra f.eks. WOSCOPS ved, at populationsgruppen bestod af væsentligt ældre patienter (70-82 år) med diagnosticeret eller høj risiko for CVD. Det primære endepunkt: koronar død, nonfatalt myokardieinfarkt og fatal samt ikkefatal apopleksi blev mindsket med 15%.

Statinerne påvirker betacellernes sekretion af insulin forskelligt. Dette kan ske på flere niveauer i signalvejen: Glukose optages i betacellen via glut 2. Glukokinasen fosforyleres og begynder omsætningen af den intracellulære glukose, der leder til lukning af adenosintrifosfatafhængige K-kanaler. Betacellen depolariseres, herved sker der influks af Ca²⁺ via L-type Ca²⁺-kanaler, der leder til eksocytose af de insulinholdige granulae. Simvastatin, der er lipofilt, har f.eks. vist sig at hæmme L-type Ca²⁺-kanaler i rotters betaceller, hvor det hydrofile pravastatin ikke havde denne effekt [20]. Desuden hæmmer statiner syntesen af koenzym Q₁₀, som mitokondrierne bruger til produktion af adenosintrifosfat, hvilket resulterer i nedsat insulinsekretion [21].

Statininduceret hæmning af HMG-CoA medfører opregulering af LDL-receptorer og dermed øget intracellulært plasmaderiveret LDL-C, som dels hæmmer glukokinasen, dels medfører øget intracellulær inflammation, som kan lede til apoptose af betacellen [21].

Insulinsensitiviteten kan påvirkes forskelligt, bl.a. indirekte via påvirkning af hormonet adiponektin, som spiller en positiv rolle i blodsukkerreguleringen og nedbrydningen af fedtsyrer. *Koh et al* undersøgte de forskellige metaboliske effekter af rosuvastatin og pravastatin hos 54 deltagere med hyperkolesterolemie. Deltagerne fik placebo, rosuvasta-



FAKTABOKS

Statinbehandling giver øget risiko for type 2-diabetes. Associationen er størst hos patienter, der i forvejen er disponerede for diabetes.

Pravastatin er i nonkliniske forsøg påvist at beskytte mod *new-onset*-diabetes. De kliniske forsøg er ikke entydige.

Cholesterol Treatment Trialist Collaboration: For hver gang koncentrationen af lavdensitetslipoproteinkolesterol reduceres med 1 mmol/l, reduceres risikoen for et kardiovaskulært tilfælde med en femtedel – uafhængigt af patientens score. Risikoen for et kardiovaskulært tilfælde pga. statin-induceret *new-onset*-diabetes er mere end 50 gange mindre end den reducerede risiko under statinbehandlingen.

tin 10 mg eller pravastatin 40 mg. Pravastatin øgede signifikant adiponectinniveauet, forbedrede insulinsensitiviteten og mindskede niveauet af glykeret hæmoglobin, hvor rosuvastatin havde den modsatte effekt [25]. *Koh et al* undersøgte desuden de metaboliske effekter af atorvastatin og fandt dosisafhængigt faldende totalt- og LDL-C, men også signifikant øgning af niveauet af glykeret hæmoglobin og faste-insulin [26].

HVILKE RISIKOFAKTORER KENDES FOR NEW-ONSET-DIABETES VED STATINBEHANDLING?

Waters et al foreslår, at risikoen for NOD skal findes i populationsgruppens samlede risiko for NOD – beregnet ud fra antallet af risikofaktorer. *Waters et al* undersøgte de forskellige risikofaktorer for NOD ud fra studierne TNT, IDEAL og SPARCL [27]. De fandt en let øget risiko for NOD ved højdosisatorvastatin 80 mg og 3-4 risikofaktorer for NOD sammenlignet med 10 mg atorvastatin (TNT), 20 mg simvastatin (IDEAL) og placebo (SPARCL). Patienterne havde alle diagnosticeret CVD. Risikofaktorerne for NOD blev fundet at være forhøjet fastebldsukker (> 5,6 mmol/l), BMI > 30 kg/m², forhøjet triglycerid > 1,7 mmol/l og hypertension. Risikoen for kardiovaskulære tilfælde faldt signifikant i alle statergrupperne, også i dem med 3-4 risikofaktorer for NOD.

I *Ridker et al*-analysen af JUPITER-studiet [7] fandt man ligeledes, at de kardiovaskulære fordele ved statinbehandling oversteg risikoen for NOD selv for deltagere med høj risiko for diabetes. Som risikofaktorer blev angivet metabolisk syndrom, forhøjet fastebldsukker, BMI > 30 og glykeret hæmoglobin-niveau > 6%.

Patienter uden risikofaktorer for diabetes havde ikke øget risiko for NOD trods statinbehandling. Hos patienter med risikofaktorer sås en reduktion i de primære endepunkter (myokardieinfarkt, slagtilfælde, arteriel revaskularisering, ustabil angina pectoris og død af kardiovaskulær årsag) på 39% og en øget risiko for NOD på 28%.

DISKUSSION

Behandlingen med statiner er sikker, effektiv og billig. I højrisikogruppen (femårsrisiko for et større vaskulært tilfælde på > 20- < 30%) vil *number needed to treat* (NNT) således være 22 over fem år ved sænkning af LDL-C med 1 mmol/l. Selv i de laveste risikogrupper på < 5% og > 5- < 10% er NNT henholdsvis 167 og 67 pr. 1 mmol/l LDL-C reduceres. CTTC anslår, at fordelene ved statinbehandling overstiger en øget risiko for kardiovaskulære tilfælde ved en eventuel NOD med mere end en faktor 50 [2]. CTTC foreslår desuden, at man også overvejer behandling hos personer med lavere risiko for kardiovaskulære tilfælde. At sænke behandlingstærsklen kræver imidlertid resurser til screening for vaskulær risiko, f.eks. har 83% af engelske mænd over 50 år en tiårsrisiko på > 10% for CVD. Det er derfor blevet foreslået, at alder bruges som eneste indikator for påbegyndelse af behandling [28].

Som diskuteret i Ugeskrift for Læger [29] er der ved primær forebyggelse en balancegang mellem på den ene side sygeliggørelse og bivirkninger, på den anden side en risikoreduktion af noget, som kan have store konsekvenser, det kardiovaskulære tilfælde. Prismæssigt er f.eks. simvastatin billigere end vitaminpiller, så et økonomisk argument for ikke at behandle er det svært at få øje på – nogle vil måske sige: »Har vi råd til at lade være?« Det synes derfor at være en samfundsmæssig sundhedsinvestering, der er værd at overveje. Som *Sattar et al* nævner, kan den let øgede hyppighed af NOD ved statinbehandling skyldes, at der hyppigere bliver målt blodsukker, og at statinbehandlede patienter lever længere end ikke behandlede og derfor kan nå at udvikle en diabetes.

Alternativt kan man ud fra patientens profil informere om risikoen uden statintilskud, og hvad der kan gøres livsstilmæssigt og medikamentelt for at sænke denne risiko. Man giver hermed patienten mulighed for selv at vælge, hvor meget vedkommende vil gøre ud af sin risikoreduktion. Man skal desuden huske også at holde fokus på, at højrisikopatienterne når deres behandlingsmål med hensyn til LDL-C, hvor målet nu er LDL-C < 1,8 mmol/l.

KORRESPONDANCE: Anette Bratt Solis, Tølløsevej 22, 4340 Tølløse.
E-mail: brattanette@hotmail.com

ANTAGET: 25. april 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 29. juli 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Iskæmisk hjerte-kar-sygdom. Købehavn: Dansk Selskab for Almen Medicin, Fonden for Tidsskrift for Praktisk Lægegerning, 2007.
2. The Cholesterol Treatment Trialists Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-90.
3. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. Prevention of coronary heart disease with

- pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *New Engl J Med* 1995;333:1301-7.
4. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence of protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001;103:357-62.
 5. Sattar N, Taskinen MR. Statins are diabetogenic – myth or reality? *Atheroscler Suppl* 2012;13:1-10.
 6. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Eng J Med* 2008;359:2195-207.
 7. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012;380:565-71.
 8. 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.
 9. Colbert JD, Stone JA. Statin use and the risk of incident diabetes mellitus: a review of the literature. *Can J Cardiol* 2012;5:581-9.
 10. Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy. *JAMA* 2011;305:2556-64.
 11. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Treating to new targets (TNT) investigators. *New Engl J Med* 2005;352:1425-35.
 12. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ et al. Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomised controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-45.
 13. Armitage J, Bowman L, Wallenzus K et al. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 2010;376:1658-69.
 14. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
 15. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD et al. A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307-16.
 16. Coleman C, Reinhart K, Kluger K et al. The effect of statins on the development of new-onset type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1359-62.
 17. Rajpathak S, Kumbhani D, Crandall J et al. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2009;32:1924-9.
 18. Mills E, Wu P, Chong G et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 107 255 patients from 76 randomized trials. *Q J Med* 2011;104:109-24.
 19. Culver A, Ockene I, Balasubramanian R et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the women's health initiative. *Arch Intern Med* 2012;172:144-52.
 20. Yada T, Nakata M, Shiraishi T et al. Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose-induced cytosolic Ca²⁺ signalling and insulin secretion due to blockade of L-type Ca²⁺ channels in rat islet beta-cells. *Br J Pharmacol* 1999;126:1205-13.
 21. Sampson UK, Linton MF, Fazio S. Are statins diabetogenic? *Curr Opin Cardiol* 2011;26:342-7.
 22. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
 23. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1155-63.
 24. Keech A, Colquhoun D, Best J et al. Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose – results from the LIPID trial. *Diabetes Care* 2003;26:2713-21.
 25. Koh KK, Quon MJ, Sakuma I et al. Differential metabolic effects of rosuvastatin and pravastatin in hypercholesterolemic patients. *Int J Cardiol* 2011;166:509-15.
 26. 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.
 27. Waters DD, Ho JE, DeMicco DA et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1535-45.
 28. Ebrahim S, Casas JP. Statins for all by the age of 50 years? *Lancet* 2012;380:545-7.
 29. Rasmussen LI. »Der skal overbehandles«. *Ugeskr Læger* 2013;175:174.

Seponeringssyndrom efter SSRI-antidepressiva

Lotte Amalie Kai Lykkegaard¹ & Poul Videbech²

Symptomer på depression er en hyppig årsag til kontakt til egen læge. I Danmark er det anslået, at ca. 3% af befolkningen, svarende til 125.000-150.000 danskere, har depression iht. WHO's klassifikationssystem ICD-10 [1]. Farmakologisk behandling anvendes i vid udstrækning, og brugen af antidepressiva udskrevet i almen praksis er omfattende, selv om ikkefarmakologiske behandlingsmetoder også har effekt [2]. Et almindeligt valg ved behandling af depression er de såkaldte selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI), der foruden ved depressive tilstande også benyttes ved visse angstlidelser. SSRI udskrives først og fremmest i primærsektoren til ca. 300.000 personer om året, svarende til ca. 5% af landets befolkning [3]. Ved brat ophør med behandling kan visse patienter, 20-30% [4], opleve symptomer på det såkaldte serotoninseponeringssyndrom (SSS),

som oftest inkluderer »influenzalignende« symptomer og en række somatiske symptomer som hovedpine, gastrointestinale gener, svimmelhed og sansforstyrrelser [5-8] (Figur 1). Seponeringssymptomer kendes også fra en række andre lægemidler, som blodtryksmedicin, morfika, litium og andre præparater, der virker på centralnervesystemet.

Ophørssymptomerne ved seponering af antidepressiva, inkl. SSS, kan ofte minimeres eller helt undgås [4, 9-12], men symptomatologien kan minde om kliniske træk fra den tilgrundliggende depressive tilstand eller angstlidelse og dermed sløre erkendelsen, hvilket kan medføre unødigt sygelighed hos patienten og usikkerhed hos behandleren [13].

Da behandling med SSRI ofte skal ske i lang tid, førend man kan forvente en effekt [13], understreger det vigtigheden af grundig oplysning om bivirkninger

STATUSARTIKEL

1) Jægerpris Lægecenter, Jægerspris
2) Afdeling for Depression og Angst Q, Aarhus Universitets-hospital, Risskov

Ugeskr Læger
2014;176:V08130521