Miopatia da statine legata al polimorfismo di un gene

Data 17 aprile 2009
Categoria metabolismo

Varianti geniche che codificano per una proteina trasportatrice degli anioni e per proteine implicate nel metabolismo delle statine sono fortemente correlate alla miopatia in corso di trattamento con statine.

Al fine di studiare le correlazioni tra i polimorfismo di alcuni geni e la miopatia in corso di trattamento con statine 85 soggetti che erano inseriti in un trial, coinvolgente 12000 soggetti, con simvastatina 80 mg/die e che avevano sviluppato miopatia sono stati confrontati con 90 soggetti di controllo che non avevano sviluppato miopatia. E' stat compiuta un ulteriore verifica su una popolazione di soggetti arruolati in un ulteriore trial sempre con simvastatina coinvolgenet 20000 partecipanti.

Risultati

Il polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) rs4363657 single-nucleotide polymorphism del gene SLCO1B1 sul cromosoma 12 è risultato fortemente correlato con la miopatia da statine(P=4x10–9). Il gene SLCO1B1 codifica per una proteina trasportatrice degli anioni (OATP1B1) che a livello epatico regola la captazione delle statine. Il polimorfismo a singolo nucleotide rs4363657 che non codifica alcuna proteina è risultato in quasi completo "linkage disequilibrium" con il polimorfismo rs4149056 SNP (r2=0.97), che è correlato con il metabolismo delle statine. La prevalenzadell'allele C del rs4149056 C nella popolazione generale è del 15%. L' odds ratio per miopatia è risultato 4,5 (95% confidence interval da 2,6 a 7,7) per copia del C allele, e 16,9 (95% CI da 4,7 a 61,1) per il CC rispetto agli omozigoti TT.

Più del 60% dei casi di miopatia da staine possono essere attribuite a questa variante allelica C .

Conclusioni

Gli Autori conludono varianti comuni del gene SLCO1B1 sono fortemente associate con un aumento del rischio di miopatia da statine. Mediante tipizzazione genomica queste varianti possono essere riconosciute e possono permetere di praticare con maggior sicurezza la terapia con statine.

Referenza

NEJM, 2008; 359:789-799

Commento di Luca Puccetti

La scoperta è certamente importante tuttavia desta perplessità l'invito ad una genotipizzazione di massa preliminare ad una terapia con statine.

In realtà la miopatia da statine è spesso una condizione benigna e reversibile e raramente presenta un andamento severo che conduce a rabdomiolisi, specie se si evitano associazioni con farmaci come i fibrati ed altri farmaci potenzialmente interferenti sul metabolismo epatico. L'incidenza di rabdomiolisi indotta da statina viene riportata al 0,000044 evento per persona per anno.

Il presente studio non ha valutato casi di rabdomiolisi ma solo reazioni avverse lievi e pertanto è necessario sapere se le varianti geniche del SLCO1B1 sono associate a rabdomiolisi.

La frequenza delle reazioni avverse da statine inoltre è tanto maggiore quanto più elevata è la dose. In realtà i dati a favore dell'impiego di elevate dosi di statine non sono affatto convincenti in termini di rapporto rischio-beneficio, costo e praticabilità long term nel setting della pratica clinica routinaria. La terapia con statine a dosi non elevate, ma standard, riduce pertanto ancor più il rischio di reazioni avverse severe. Un semplice e poco costoso monitoraggio della funzione epatica e renale e del CPK nei primi mesi di terapia può pertanto identificare i soggetti che sviluppano miopatia e dunque consentire una tempestiva interruzione della terapia.

Il discorso potrebbe essere diverso se i soggetti con varianti del SLCO1B1 oltre a presentare un maggior rischio di reazioni avverse, avessero effettivamente una minore chance di risposta alle statine su end points clinici rilevanti, come qualche studio sembra far intravedere. In tal caso, a seconda delle frequenze e delle entità di possibile riduzione di effetto, la genotipizzazione potrebbe divenire più performante e cost-effective.

Altri articoli correlati

http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3723

http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3344



http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3200

http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2108