



Artigo Revisão

Estatinas e Diabetes Mellitus: Qual a Relação?



Filipa Machado ^{a,*}, Maria Vaz Cunha ^a, Susana Azevedo Pereira ^a

^a USF Ara de Trajano, ACeS Alto Ave, Caldas das Taipas, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2021-10-22

Accepted/Aceite: 2022-02-11

Publicado / Published: 2022-07-15

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Anticolesteremiantes;

Diabetes Mellitus;

Inibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Redutases.

Keywords:

Anticholesteremic Agents;

Diabetes Mellitus;

Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors.

R E S U M O

Introdução: O nosso objetivo foi rever a literatura mais recente sobre a relação entre o uso de estatinas e o risco de desenvolvimento de diabetes mellitus, os mecanismos subjacentes, os fatores que influenciam esta relação, assim como as implicações na prática clínica.

Métodos: Pesquisa nas bases de dados PubMed e Cochrane Library, utilizando os termos “Statins”, “Treatment”, “Diabetes”, “Risk” e “Mechanisms”. Foram incluídos revisões clássicas e sistemáticas e artigos originais dos últimos 5 anos, que avaliam o risco de desenvolvimento de diabetes mellitus em doentes sob terapêutica com estatinas.

Resultados: A evidência mais recente sugere a associação entre o uso de estatinas e o aumento em 9%-13% do risco de desenvolvimento de diabetes.

O mecanismo fisiopatológico subjacente ainda não se encontra totalmente esclarecido; contudo, o aumento do risco de diabetes secundário ao tratamento com estatinas parece estar relacionado com o declínio da secreção pancreática de insulina e o aumento da resistência à insulina.

Muitos estudos consideram este risco como um efeito de classe, no entanto são descritos vários fatores que influenciam esta relação, como o tipo de estatina, a dose utilizada, o tempo de tratamento, assim como a pré-existência de fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes.

Conclusão: Apesar destes resultados, o benefício das estatinas na prevenção cardiovascular é inquestionável e sobrepõe-se ao risco de aumento da incidência de diabetes. Contudo, existem algumas recomendações a ter em conta aquando a prescrição de uma estatina, atendendo ao risco cardiovascular e ao risco de desenvolvimento de diabetes de cada doente.

Statins and Diabetes Mellitus: What is the Link?

A B S T R A C T

Introduction: Our objective was to review the most recent literature on the link between statins and the risk of developing diabetes mellitus, the underlying mechanisms, the factors that influence this link, and the implications for clinical practice.

Methods: Search on PubMed and Cochrane Library databases, using the terms “Statins”, “Treatment”, “Diabetes”, “Risk” and “Mechanisms”. Classical and systematic reviews and original articles were included, from the last 5 years, which assess the risk of developing diabetes mellitus in patients on statin therapy.

Results: The most recent evidence suggests an association between the use of statins and an increase by 9%-13% in the risk of developing diabetes.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: filipa.fmachado@outlook.com (Filipa Machado)

Rua Prof. Manuel José Pereira 588,

4805-128 Caldas das Taipas, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ar210041>

1646-3439/© 2022 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

The underlying pathophysiological mechanism is not yet fully understood; however, the increased risk of diabetes resulting from statin treatment appears to be related to the decline in pancreatic insulin secretion and the rise in insulin resistance.

Many studies consider this risk as a class effect, yet several factors that influence this link are described, such as statin type, dose, time of treatment, and pre-existing risk factors for developing diabetes.

Conclusion: Despite these results, the benefit of statins in cardiovascular prevention is unquestionable and outweighs the risk of increased incidence of diabetes. However, there are some recommendations to consider when prescribing a statin, accounting for the cardiovascular risk and the risk of developing diabetes for each patient.

Introdução

A utilização de fármacos antilipídicos tem registado um crescimento nos últimos anos em Portugal, com destaque para as estatinas (inibidores da redutase da hidroxil metil glutaril coenzima A – HMG CoA).¹ Estas são a escolha de eleição no tratamento da hipercolesterolemia, desempenhando um papel fundamental na prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares ateroscleróticos.^{2,3}

Apesar de globalmente seguras, nos últimos anos as estatinas têm sido associadas a alguns efeitos adversos, com destaque para o aumento do risco de desenvolvimento de diabetes *mellitus*.^{2,4-7} Esta associação tem gerado preocupação na comunidade médica.⁸

Esta revisão tem como objetivos avaliar a associação entre o uso das estatinas e o risco de desenvolvimento de diabetes *mellitus*, os mecanismos subjacentes, os fatores que influenciam esta relação, assim como as implicações destes resultados na prática clínica.

Métodos

Foi realizada uma revisão da literatura mais recente sobre o risco de desenvolvimento de diabetes *mellitus* em doentes sob terapêutica com estatinas. Deste modo, efetuou-se uma pesquisa nas bases de dados PubMed e Cochrane Library, utilizando os termos “Statin”, “Treatment”, “Diabetes”, “Risk” e “Mechanisms”. Foram incluídos revisões clássicas e sistemáticas e artigos originais dos últimos 5 anos, escritos em inglês, português e espanhol, após a leitura dos títulos e *abstracts*. Foram também consultados os registos do Infarmed relativos ao consumo de estatinas em Portugal.

Resultados

A evidência mais recente sugere a associação entre o tratamento com estatinas e o aumento da incidência de diabetes *mellitus*.

O primeiro estudo a sugerir esta relação foi o estudo JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) em 2008. Este ensaio clínico, na área da prevenção primária, consistiu no seguimento de 17 802 indivíduos não diabéticos divididos em dois grupos, rosuvastatina 20 mg *versus* placebo, durante aproximadamente 2 anos. Neste estudo, o tratamento com rosuvastatina demonstrou uma redução de 44% dos eventos cardiovasculares, contudo nesse grupo foi também observado um aumento de 26% do diagnóstico de novo de diabetes *mellitus*.^{2,6,8,9}

Os ensaios clínicos, meta-análises e estudos observacionais subsequentes vieram corroborar estes resultados, o que levou a Food and Drug Administration, em Fevereiro de 2012, a emitir um alerta referindo o potencial diabetogénico das Estatinas.^{7,9}

Segundo os estudos mais recentes, o uso de estatinas associa-se a um aumento em 9%-13% do risco de desenvolvimento de diabetes.^{2,5}

O mecanismo fisiopatológico subjacente ainda não se encontra totalmente esclarecido; contudo, o aumento do risco de diabetes secundário ao tratamento com estatinas parece estar principalmente relacionado com o declínio da secreção pancreática de insulina e o aumento da resistência à ação da insulina.^{2,3,9,10}

São vários os mecanismos moleculares possivelmente envolvidos. Ao nível da célula B pancreática, a inibição de transportadores de glicose GLUT2 pelas estatinas, assim como a inibição dos canais de cálcio envolvidos na exocitose dos grânulos de insulina, resultam na diminuição da secreção de insulina. Adicionalmente, a diminuição da expressão de transportadores de glicose responsivos à insulina GLUT4 nos tecidos periféricos, secundária às estatinas, contribui para a diminuição da sensibilidade à ação da insulina.^{2,8,9,11}

São descritos na literatura vários fatores que influenciam esta relação, nomeadamente o tipo de estatina escolhido, a dose utilizada, a duração do tratamento, assim como a pré-existência de fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes.^{2,4,8,9,11}

Embora alguns estudos considerem este risco como um efeito de classe, são descritas diferenças entre as várias estatinas. Segundo os estudos mais recentes, o aumento do risco de desenvolvimento de diabetes está relacionado com a potência de cada estatina, pelo que estatinas de maior potência como a rosuvastatina, a atorvastatina ou a sinvastatina são associadas a um risco diabetogénico superior em comparação com estatinas de menor potência como a pravastatina, a pitavastatina, a fluvastatina ou a lovastatina.^{2,4,6,8,10-14} A pitavastatina, em particular, é descrita em alguns estudos como tendo um efeito neutro nos parâmetros glicémicos.¹²⁻¹³

Da mesma forma, a utilização de doses altas e a longa duração do tratamento com estatinas também se associam a uma maior incidência de diabetes.^{2-6,9,10,12} Por último, os indivíduos com fatores de risco para diabetes pré-existent (glicemia em jejum > 100 mg/dL, triglicérides em jejum > 150 mg/dL, índice massa corporal > 30 kg/m² e hipertensão) apresentam um risco adicional de desenvolvimento de diabetes associado ao tratamento com estatinas.^{3,5,6,8-10,14-16}

Conclusão

Apesar do uso de estatinas estar associado a um aumento do risco de diabetes de novo, o benefício das estatinas na prevenção cardiovascular é inquestionável e sobrepõe-se ao risco de alteração do metabolismo glicídico.

Contudo, existem algumas recomendações a ter em conta na prática clínica aquando a prescrição de uma estatina, atendendo ao risco cardiovascular e ao risco de desenvolvimento de diabetes de cada doente.

Nos indivíduos com fatores de risco para diabetes pré-existent pode considerar-se o uso de estatinas menos potentes, associadas a menor risco diabetogénico, reservando as estatinas de

maior potência para os doentes que não respondem às anteriores. Adicionalmente, nestes doentes deve ser reforçada a intervenção no estilo de vida, para controlo dos fatores de risco de desenvolvimento de diabetes *mellitus*, que inclui a melhoria dos hábitos alimentares, a redução do peso e o incentivo à prática de atividade física regular. É ainda recomendada uma vigilância mais frequente dos parâmetros glicémicos (glicemia em jejum e HbA1c), sendo sugerida uma avaliação prévia ao início de tratamento com estatinas e a sua repetição até um ano após o início da terapêutica.

Contributorship statement / Declaração de contribuição:

FM, MVC: pesquisa de literatura, escrita do texto e aprovação final.

SAP: revisão crítica e aprovação final.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

1. Furtado C. Medicamentos do Aparelho Cardiovascular: Uma análise dos padrões de utilização e despesa em Portugal Continental entre 2000 e 2011 [Internet]. Infarmed; [consultado Out 2021] Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Relatorio_ApCardiovascular.pdf/96b42ac9-2e4e-4992-91a5-b6de3e0c25a4
2. Climent E, Benaiges D, Pedro-Botet J. Statin treatment and increased diabetes risk. Possible mechanisms. *Clin Investig Arterioscler*. 2019; 31:228–32.
3. Maki KC, Diwadkar-Navsariwala V, Kramer MW. Statin use and risk for type 2 diabetes: what clinicians should know. *Postgrad Med*. 2018; 130:166–72.
4. Millán Núñez-Cortés J, Cases Amenós A, Ascaso Gimilio JF, Barrios Alonso V, Pascual Fuster V, Pedro-Botet Montoya JC, et al. Consensus on the Statin of Choice in Patients with Impaired Glucose Metabolism: Results of the DIANA Study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017; 17:135–42.
5. Laakso M, Kuusisto J. Diabetes Secondary to Treatment with Statins. *Curr Diab Rep*. 2017; 17:10.
6. Ganda OP. Statin-induced diabetes: incidence, mechanisms, and implications. *F1000Res*. 2016; 5:1499.
7. Olotu BS, Shepherd MD, Novak S, Lawson KA, Wilson JP, Richards KM, et al. Use of Statins and the Risk of Incident Diabetes: A Retrospective Cohort Study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016; 16:377–90.
8. Agarwala A, Kulkarni S, Maddox T. The Association of Statin Therapy with Incident Diabetes: Evidence, Mechanisms, and Recommendations. *Curr Cardiol Rep*. 2018; 20:50.
9. Carmena R, Betteridge DJ. Diabetogenic Action of Statins: Mechanisms. *Curr Atheroscler Rep*. 2019; 21(6):23.
10. Chrysant SG. New onset diabetes mellitus induced by statins: current evidence. *Postgrad Med*. 19 de Maio de 2017; 129(4):430–5.
11. Jain V, Patel RK, Kapadia Z, Galiveeti S, Banerji M, Hope L. Drugs and hyperglycemia: A practical guide. *Maturitas*. 2017; 104:80–3.
12. Choi JY, Choi CU, Hwang S-Y, Choi BG, Jang WY, Kim DY, et al. Effect of pitavastatin compared with atorvastatin and rosuvastatin on new-onset diabetes mellitus in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2018; 122:922–8.
13. Filippatos TD, Elisaf MS. Pitavastatin and carbohydrate metabolism: what is the evidence? *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016; 9:955–60.
14. Maki KC, Dicklin MR, Baum SJ. Statins and Diabetes. *Endocrin Metab Clin*. 2016; 45:87–100.
15. Anyanwagu U, Idris I, Donnelly R. Drug-induced diabetes mellitus: evidence for statins and other drugs affecting glucose metabolism. *Clin Pharmacol Ther*. 2016; 99:390–400.
16. Kim TM, Kim H, Jeong YJ, Baik SJ, Yang SJ, Lee S-H, et al. The differences in the incidence of diabetes mellitus and prediabetes according to the type of HMG-CoA reductase inhibitors prescribed in Korean patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017; 26:1156–63.