



## Prevención Cardiovascular

# Estatinas y Riesgo de Diabetes

Eduardo Bastías G<sup>1</sup>, Victoria Novik A<sup>1,2</sup>, Alejandro Ceriani B<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Medicina Universidad Andrés Bello

<sup>2</sup> Facultad de Medicina Universidad de Valparaíso

Recibido el 21 de octubre 2012 / Aceptado el 10 de diciembre 2012

Rev Chil Cardiol 2012; 31: 232- 237

### Resúmen

Se ha descrito relación entre el uso de estatinas y aparición de nueva diabetes. Se revisa advertencia de la FDA, así como análisis de estudios y meta análisis, que permiten deducir una acción de las estatinas que favorece el desarrollo de nueva diabetes. Las

precauciones del uso de estatinas se deben orientar a pacientes con factores de riesgo de diabetes en prevención primaria cardiovascular. Se expresa la necesidad de estudios prospectivos con objetivos primarios específicos, para mayor precisión de información y adopción de recomendaciones basadas en alto nivel de evidencias.

### Correspondencia:

Eduardo Bastías Guzmán  
Dirección: Llay Llay 1726,  
Viña del Mar, Valparaíso, Chile.  
[bastiasguzman@gmail.com](mailto:bastiasguzman@gmail.com);  
[ebastias@unab.cl](mailto:ebastias@unab.cl)



## Use of statins and the risk of new onset Diabetes Mellitus.

Relationship between statin use and appearance of new diabetes has been described. We review the FDA warning and analysis of studies and meta-analysis, which point to an action of statins which favors the development of new diabetes. Precautions of statin use should guide patients with risk factors for diabetes in primary cardiovascular prevention. It

expresses the need for prospective studies with specific primary objectives, for accuracy of information and making recommendations based on high-level evidence.

Palabras Claves / Key Words

Diabetes Mellitus, Estatinas / Diabetes Mellitus, Statins.

### Introducción

Es conocido el mayor riesgo de enfermedad aterosclerótica en el diabético, equivalente al del paciente coronario<sup>1</sup>. También es conocido el mayor beneficio del uso de estatinas en disminución de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos y en no diabéticos, tanto en prevención primaria como secundaria<sup>2-3</sup>. En Febrero del 2012, la FDA comunicó una advertencia sobre el riesgo de desarrollar diabetes en relación con el uso de estatina, que ha determinado comentarios y controversias sobre la conducta a seguir en pacientes con riesgo de diabetes.

### Beneficios de las estatinas en prevención cardiovascular en pacientes diabéticos

El mayor riesgo de eventos cardiovasculares en los diabéticos ha sido comunicado en varios estudios, destacando el estudio Oasis<sup>1</sup> que demostró iguales probabilidades de mortalidad a 24 meses en diabéticos sin antecedentes de Infarto Coronario (IC) como en pacientes post IC sin diabetes.

Los primeros análisis de diabéticos tratados con estatinas se hicieron en post estudio de subgrupos. En el

estudio de prevención primaria AFCAPS los pacientes no diabéticos tratados con Lovastatina disminuyeron el riesgo cardiovascular global en un 37%, mientras los diabéticos lo redujeron en un 43%<sup>2</sup>. Similares ventajas tuvo el análisis de subgrupos en prevención secundaria en el estudio 4S con Simvastatina donde los diabéticos redujeron el riesgo en un 50%, contra un 32% en los no diabéticos<sup>3</sup>.

El estudio prospectivo CARDS, en universo primario de diabéticos con suma de factores de riesgo, comparando atorvastatina con placebo, confirmó beneficios en el grupo con estatina, con reducción de eventos cardiovasculares mayores en un 37% y de un 48% en prevención de accidente vascular encefálico, incluyendo beneficios en mortalidad total<sup>4</sup>. Este estudio fue suspendido anticipadamente ante las evidencias estadísticas proyectadas.

### ¿Cuándo iniciar la terapia con estatina en diabéticos y en pacientes con riesgo de diabetes?

Más de la mitad de los diabéticos recientemente diagnosticados ya tiene algún grado de aterosclerosis coronaria. El estudio de Hu et al, revisó a 5.894 mujeres



que desarrollaron nueva diabetes, en un seguimiento de 20 años. El Riesgo relativo de enfermedad cardiovascular de 1,0 en no diabéticos subió al 2,8 en diabéticos recientemente diagnosticados, a 3,7 después del diagnóstico y a un 5,0 en diabéticos ya conocidos<sup>5</sup>. De este modo se justifica el tratamiento precoz con estatinas en condiciones de pre diabetes, conducta que en general se ha tenido en consideración hasta la fecha. Evaluación especial de alto riesgo coronario se tiene en presencia de un Síndrome Metabólico.

Resultaban alentadores los resultados del estudio WOSCOPS, publicado el año 2001, donde pravastatina 40 mg/día se asoció con una disminución de un 30% en el riesgo de desarrollar nueva diabetes. Cabe señalar que los criterios utilizados en este estudio para el diagnóstico de diabetes no fueron consistentes con los que se utilizan en la práctica clínica, ya que si bien consideraron 2 glicemias en ayunas > 126 mg%, también consideraron el ascenso de glicemia desde un valor normal en > 36 mg% (por ejemplo el ascenso desde 80 mg% a 116 mg%)<sup>6</sup>.

#### **Advertencia de riesgo de nueva diabetes, en asociación con el uso de estatinas.**

El 2 de Febrero del 2012, la FDA emitió un comunicado de seguridad, advirtiendo mayores niveles de hemoglobina glicosilada y de glicemias basales en individuos tratados con una estatina<sup>7</sup>. En este reporte, se señala que en el estudio Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) se reporta un 27% de aumento de riesgo de nueva diabetes en los pacientes tratados con la estatina, comparados con el grupo control<sup>18</sup>.

Las revisiones de la FDA, previas a la advertencia, incluyeron reportes de empeoramiento en el control glucídico con atorvastatina en altas dosis, en el análisis de subgrupos del estudio Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis In Myocardial Infarction22-PROVE-IT TIMI 229.

Un meta análisis de Sattar et al, incluyendo 13 estudios con estatinas y 91, 140 participantes, reportó que el tratamiento con estatinas se asoció a un 9% de aumento de riesgo de diabetes<sup>10</sup>.

El meta análisis de Rajpathak et al, incluyendo 6 estu-

dios con estatina y 57.593 participantes, reportó también un aumento de riesgo de nueva diabetes<sup>11</sup>.

El informe de la FDA incluye un análisis de Culver et al. que confirma los riesgos referidos en mujeres post menopáusicas, señalando que las evidencias apuntan a un efecto clase más que algunas estatinas en especial<sup>12</sup>.

Algunas consideraciones sobre las estatinas y el desarrollo de diabetes mellitus.

En el estudio JUPITER el uso de rosuvastatina se asoció con un tiempo anticipado de aparición en el desarrollo de nueva diabetes, comparado, con quienes teniendo factores de riesgo de diabetes, no recibieron terapia con estatina (84.3 versus 89.7 semanas). Se puede deducir que el mayor número de desarrollo de nueva diabetes, en un tiempo determinado por la duración del estudio, podría derivar de una anticipación en su aparición, más que de un aumento real.

Otro aspecto a considerar es que Sattar y Preiss, reportaron que la terapia con altas dosis de estatina se asoció con un incremento en el riesgo de desarrollo de diabetes comparado con dosis moderadas, otorgando evidencia de una asociación dosis dependiente para simvastatina y atorvastatina<sup>10-13</sup>.

En el metanálisis desarrollado por Sattar et al, se determinó que el riesgo de desarrollo de diabetes en el subgrupo usuario de estatinas fue mayor en pacientes más ancianos, siendo el índice de masa corporal (IMC) y el porcentaje de cambio en las concentraciones de LDL factores sin relevancia<sup>10</sup>.

Es evidente que futuros ensayos comparando diversas estatinas serán necesarios para especificar estos hallazgos. El ensayo clínico J-PREDICT, actualmente en curso en Japón, evalúa las acciones de la pitavastatina, existiendo información preliminar que no sería diabeto-génica a diferencias de algunas de sus pares<sup>14</sup>.

#### **Estatinas y desarrollo de nueva diabetes. Posibles mecanismos**

Nakada et al, investigaron los efectos de una estatina en adipocitos, células que juegan un rol relevante en el metabolismo glucídico. Sus resultados demostraron que atorvastatina afecta la maduración de los adipocitos y la expresión de SLC2A4 (transportador de glucosa 4) al inhibir la biosíntesis de isoprenoide (el cual regula los GLUT 4) afectando la tolerancia a la glucosa<sup>15</sup>. Estos



hallazgos son coherentes con los efectos pleiotrópicos de las estatinas, que al inhibir otras cadenas derivadas a partir del mevalonato: farnesilpírofosfato, geranylgeranylpirofosfato y ubiquinona (esta última necesaria para la secreción de insulina) determinan efectos positivos o adversos<sup>16</sup>.

Estos hallazgos apoyarían la probabilidad de que este efecto negativo de las estatinas constituya un efecto “clase”, que comprometería a todos los inhibidores de enzima HMG-CoA reductasa, aunque pudiesen existir diferencias específicas.

### Revisión del estudio JUPITER

Los resultados del estudio JUPITER generaron inquietud para la indicación de una estatina en pacientes con riesgo de diabetes.

En agosto del 2012, Ridker et al, publicaron un análisis del estudio JUPITER sobre riesgo de diabetes y beneficios cardiovasculares con el uso de rosuvastatina en prevención primaria. Los autores revisaron los datos en dos subgrupos de pacientes, con y sin factores de riesgo de diabetes. El primer subgrupo reunió a quienes al inicio tenían uno o más de los siguientes factores: intolerancia a la glucosa, síndrome metabólico, obesidad o hemoglobina glicosilada > 6%. Como era de esperar, la aparición de nueva diabetes se dio sólo en el grupo de riesgo, en proporción de 1.88 versus 0.18 por 100 personas-años. En el subgrupo de pacientes con factores de riesgo, tratados con la estatina hubo un 28% de nueva diabetes pero al mismo tiempo un 39% de reducción de objetivos primarios de eventos y mortalidad (HR 0.61, 95% CI 0.47 - 0.79) 36% de reducción de trombo embolismo venoso (HR 0.64, 95% CI 0.39 - 1.06) y 17% de reducción de mortalidad total, comparados a placebo. Ridker destaca que en el grupo con factores de riesgo se evitó 134 eventos y muertes por cada 54 casos de nueva diabetes<sup>17</sup>.

En igual sentido orientan las conclusiones del meta análisis de Sattar, al calcular que 255 pacientes tienen que ser tratados por 4 años para que ocurra un caso de diabetes inducido por estatina y de la misma forma, un total de 9 eventos vasculares (muertes, infarto al miocardio, accidente cerebrovascular y revascularización coronaria) pudieran ser evitados al tratar igual cantidad de pacientes durante el mismo periodo de tiempo (9:1

de beneficio versus riesgo)<sup>18</sup>.

### Consideraciones sobre los estudios

La información reunida de metanálisis indica que existe una consistente asociación entre el uso de estatinas y el desarrollo de diabetes. Este hecho no ha sido predefinido como un criterio primario de valoración en estos estudios clínicos, excepto en el estudio JUPITER, en que el desarrollo de diabetes fue pre especificado, aunque sólo como un resultado terciario, en relación a efectos adversos.

El efecto protector de Pravastatina encontrado en el WOSCOPS y el efecto deletéreo de Rosuvastatina del JUPITER deben ser analizados con cautela: ninguno de los estudios fue controlado por factores de riesgo para diabetes, la definición de nueva diabetes no fue adecuada en ambos estudios, pues, como se comentó antes, el WOSCOPS consideró elevación de glicemia en 36 mg% desde el basal como una posibilidad diagnóstica, y el JUPITER consideró nueva diabetes si el médico tratante lo reportaba. Por otra parte, el evento diabetes es mucho más frecuente que un evento cardiovascular y por último, uno es un análisis post hoc de una base de datos y el otro un análisis de reporte de efectos adversos<sup>6,8,13</sup>.

La información de estos ensayos clínicos no determina los efectos adversos o beneficiosos en los niveles de glicemia de otras terapias concomitantes con las estatinas. Los pacientes que usaban diuréticos tiazídicos o betabloqueadores, pudieran experimentar un incremento en su glicemia y representar un factor de confusión. Para otorgar mayor consistencia, la investigación de desarrollo de nueva diabetes debe ser incluida como una variable predeterminada en futuros estudios y éstos debieran claramente delinear las características de la población estudiada en información sobre: glicemia inicial y final, terapias farmacológicas concomitantes y definición consensuada del diagnóstico de diabetes. Nuevos estudios con estas características proporcionarían significativas evidencias científicas para establecer una relación causa efecto válida y verificable, que permita adaptar con certeza las recomendaciones del uso de estatinas en estos pacientes.

Mención aparte merece destacar que el aspecto de la relación entre las estatinas y el desarrollo de diabetes



menos comprendido aún es la plausibilidad biológica. Esto se debe principalmente a que los estudios experimentales realizados han demostrado variables efectos en la secreción de insulina y en la sensibilidad, al igual que los efectos que pudiera tener la inflamación muscular o miopatía en los niveles de glucosa que pudiera ser una punta de iceberg del gran efecto pleiotrópico, aún no completamente dilucidado, que derivan de las estatinas<sup>19</sup>.

#### **Comentarios**

Es consistente la conclusión de que el desarrollo de diabetes en pacientes tratados con estatinas pareciera limitada exclusivamente a personas con factores de riesgo de diabetes, glicemia en ayunas alterada, síndrome metabólico, obesidad severa o una elevada hemoglobina glicosilada<sup>17</sup>.

La importancia clínica de un incremento en el desarrollo de diabetes es claramente superada por el bene-

ficio cardiovascular que proporcionan las estatinas en prevención secundaria<sup>20</sup>. Donde existe debate es en pacientes con bajo riesgo cardiovascular, como obesos con historia familiar de diabetes, pero sin otros factores de riesgo coronario, que tienen un significativo riesgo de desarrollar diabetes y no enfermedad cardiovascular a mediano plazo<sup>13</sup>.

Debe considerarse que mientras no existan otras evidencias, se desprende la conveniencia de tomar precauciones para el uso de estatina, en pacientes con factores de riesgo de diabetes, sólo en prevención primaria. En estos pacientes, junto con optimizar un control metabólico que disminuya el riesgo de diabetes, debiese monitorizarse periódicamente indicios de aparición de diabetes y considerarse el riesgo global individual para decidir la indicación de una estatina. Como se establece en principios básicos de la medicina, debemos considerar a cada paciente en forma individual para adoptar la conducta más adecuada a esa persona.



## Referencias

- 1.- KLAS M, YUSUF S, GERSTEIN H, BROWN J, ZHAO F, HUNT D, et al. Impact of Diabetes on Long-Term Prognosis in Patients With Unstable Angina and NonQ-Wave Myocardial Infarction. *Circulation* 2000; 102: 1014-1019.
- 2.- DOWNS JR, CLEARFIELD M, WEIS S, WHITNEY E, SHAPIRO DR, BEERE PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCaps Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615-1622.
- 3.- HAFNER SM, ALEXANDER CM, COOK TJ, BOCUZZI SJ, MUSLINER TA, PEDERSEN TR, et al. Reduced Coronary Events in Simvastatin-Treated Subjects with CHD and Diabetes or Impaired Fasting Glucose: Subgroup Analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2661-2667.
- 4.- COLHOUN HM, BETTERIDGE DJ, DURRINGTON PN, HITMAN GA, NEIL HA, LIVINGSTONE SJ, et al. Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Lancet* 2004; 364: 685-696.
- 5.- HU FB, STAMPFER MJ, HAFNER SM. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1129-1134.
- 6.- FREEMAN DJ, NORRIE J, SATTAR N. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the west of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001; 103: 357-362.
- 7.- [www.fda.gov/forconsumers](http://www.fda.gov/forconsumers) - FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol – lowering statin drugs: 2-28-2012.
- 8.- RIDKER PM, DANIELSON E, FONSECA F, GENEST J, GOTTO A, KASTELEIN J, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.
- 9.- SABATINE MS, WIVIOTT SD, MORROW DA, MCCABE CH, CANNON CP. High-dose atorvastatin associated with worse glycemic control: a PROVE-IT/TIMI 22 substudy. *Circulation* 2004; 110: S834.
- 10.- SATTAR N, PREISS D, MURRAY HM, WELSH P, BUCKLEY B, DE CRAEN A. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735-742.
- 11.- RAJPATHAK SN, KUMBHANI DJ, CRANDALL J, BARZILAI N, ALDERMAN M, RIDKER PM. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2009; 32: 1924-1929.
- 12.- CULVER AL, OCKENE IS, BALASUBRAMANIAN R. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2012; 172: 144-152.
- 13.- PREISS D. Statin therapy and new-onset diabetes: A cause of concern?. *Maturitas* 2012; 72: 95-96.
- 14.- MATIKAINEN N, KAHRI J, TASKINEN M. Reviewing statin therapy in diabetes – towards the best practise. *Prim Care Diabetes* 2010; 4: 9-15.
- 15.- NAKADA M, KUSAKA N, ISHIBASHI M, YADA T. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control. - *Diabetologia* 2006; 49: 1881–1892
- 16.- DAVIGNON J. The cardioprotective effects of statins. *Curr Atheroscler Rep* 2004; 6: 27-35.
- 17.- RIDKER PA, PRADHAN A, MACFADYEN J, LIBBY P, GLYNN R. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012; 380: 565 – 571.
- 18.- SATTAR N, TASKINEN M. Statins are diabetogenic – Myth or reality?. *Atherosclerosis* 2012; 13: 1-10.
- 19.- COLBERT J, STONE J. Statin Use and the Risk of Incident Diabetes Mellitus: A Review of the Literature. *Can J Cardiol* 2012; 28: 581-589.
- 20.- JUKEMA JW, CANNON CP, DE CRAEN M. The controversies of statin therapy. Weighing the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 875-881.