

# Terapêutica com Estatinas e Diabetes Mellitus

## *Statin Therapy and Diabetes Mellitus*

V. Rosário<sup>1</sup>, M. C. Esteves<sup>2</sup>

1- Interna de Formação Específica de Medicina Interna, Serviço de Medicina IV, Hospital de Santarém, EPE, Santarém, Portugal

2- Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna, Serviço de Medicina IV, Hospital de Santarém, EPE, Santarém, Portugal

### Resumo

**Introdução:** Os diabéticos têm um risco cardiovascular aumentado, e apresentam frequentemente alterações do metabolismo lipídico. A hipercolesterolemia é um factor de risco cardiovascular independente, elevando o risco dos doentes portadores dessa condição.

Tendo em vista o aumento da incidência e prevalência da diabetes *mellitus*, torna-se importante intervir no perfil lipídico. A terapêutica com estatinas revelou-se benéfica na redução dos eventos cardiovasculares na população diabética e não diabética. Porém, tem havido publicações que revelam associação entre a terapêutica prolongada com estatinas e o aumento da incidência da diabetes *mellitus* tipo 2.

**Objectivo:** Avaliar os efeitos benéficos das estatinas, identificar os mecanismos de acção e a possível associação entre o tratamento com estatinas e a alteração do metabolismo glucídico.

**Métodos:** Procedeu-se à revisão de publicações sobre os efeitos das estatinas, as suas acções globais, no valor da hemoglobina glicada e na glicémia.

**Resultados e Conclusões:** O tratamento com estatinas está associado a um discreto aumento da incidência da diabetes e aparentemente a relação é dependente da dose do fármaco empregue. Todavia o risco de diabetes é menor quando comparado com a redução nos eventos cardiovasculares *major*. Com base na evidência disponível, os efeitos benéficos obtidos com a terapêutica com estatinas sobrepõem os do aumento ligeiro da incidência da diabetes.

### Abstract

**Introduction:** Patients with diabetes have an increased cardiovascular risk, and frequently they present disturbance of lipid metabolism. High cholesterol levels are an important item in cardiovascular risk, thus raising the risk in patients with this condition. On account of diabetes incidence and prevalence increase, it is important to intervene in the lipid profile. Statin therapy has proved beneficial in reducing cardiovascular events in the diabetic population. However there have been publications that show association between long-term statin therapy and new onset of type 2 diabetes.

**Aims:** The purpose of this article is to analyse the effects of statins, identifying the involved mechanisms and the association between statin therapy and elevation of glycated hemoglobin and dysglycemia.

**Methods:** We made a revision of publications about the effect of statins, its activity, and its association with HbA1c and glycaemia.

**Results and Conclusions:** Statin therapy is associated with a slightly increased risk of development of diabetes. However the risk is low, when compared with the reduction in coronary events. Currently, based on the data available, the preventive effect of statin therapy supersedes that on the slight increase in HbA1c.

## > 1. INTRODUÇÃO

A diabetes *mellitus* (DM) atinge mundialmente cerca de 382 milhões de pessoas, e a sua incidência e prevalência continuam a aumentar em todos os países <sup>[1]</sup>.

Em particular, segundo dados do Observatório Nacional da Diabetes, Portugal é um dos países europeus com maior prevalência de diabetes atingindo 12.7% da po-

pulação com idades compreendidas entre 20 e 79 anos em 2011, sendo apenas conhecido o seu diagnóstico em 7.2% dos casos <sup>[2]</sup>.

A hipercolesterolemia e consequente aumento da lipoproteína de baixa densidade (c-LDL – Low Density Lipoprotein cholesterol), apresenta-se como factor de risco cardiovascular independente.

A doença cardiovascular é a causa de morbilidade e mortalidade mais frequente nos diabéticos e manifesta-se geralmente como síndrome coronário agudo, acidente vascular cerebral, doença arterial periférica e insuficiência cardíaca. Em indivíduos diabéticos, doenças como a hipertensão arterial, a hipercolesterolemia e a obesidade contribuem para o aumento do risco cardiovascular (RCV) global <sup>[3]</sup>.

### CORRESPONDÊNCIA

Vanisa do Rosário  
Avenida Bernardo Santarém  
2005-177 Santarém  
Tlm: +351 967 758 869  
Fax: +351 243 300 296  
E-mail: vanisa.rosario@gmail.com

Grande parte dos diabéticos tipo 2 revela prevalência aumentada de alterações do metabolismo lipídico. A terapêutica farmacológica com hipolipemiantes é frequentemente necessária, essencialmente nos doentes que não conseguem alcançar os objectivos terapêuticos com a mudança do estilo de vida. Neste contexto, as estatinas revelaram-se úteis na redução dos valores de colesterol e do RCV global.

A questão das estatinas poderem estar associadas a um aumento do risco de desenvolver diabetes foi relançada no estudo JUPITER (Justification for the Use of Statin in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). Têm sido realizados vários estudos neste âmbito na tentativa de esclarecer os mecanismos de acção implicados na questão.

## > 2. OS MÚLTIPLOS EFEITOS DAS ESTATINAS

As estatinas são fármacos hipolipemiantes, que em vários estudos demonstraram ser benéficas na prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares. Os benefícios globais desta classe farmacológica revelaram-se superiores aos que seriam esperados apenas com a diminuição dos valores lipídicos. Evidências clínicas, posteriormente suportadas por indicadores biológicos, mostraram que as estatinas provocavam melhoria da função endotelial, diminuição do *stress* oxidativo e da resposta inflamatória, estabilização das placas ateroscleróticas, inibição da proliferação das células do músculo liso e da agregação plaquetária e consequentemente do processo trombogénico. Estes efeitos, denominados de efeitos pleiotrópicos, e a diminuição do colesterol actuam sinergicamente na redução do RCV.

### 2.1. Efeitos Resultantes da Diminuição do Colesterol

O colesterol plasmático é em cerca de 2/3 de produção endógena, sendo o restante proveniente da dieta. Trata-se de um componente essencial das membranas celulares, precursor na produção das hormonas esteroides e ácidos biliares. Porém os valores plasmáticos elevados de colesterol transformam-se num importante factor de RCV, como demonstrado em ensaios clínicos do estudo Framingham Heart e do Multiple Risk Factor Intervention [4].

As estatinas são fármacos que diminuem a biossíntese do colesterol através da inibição da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductase (HMG-CoA), necessária na formação de mevalonato, precursor inicial da síntese do colesterol. A limitação da disponibilidade do colesterol diminui a sua incorporação celular, nomeadamente pelos macrófagos, diminuindo o número de “foam

cells” (células espumosas), diminui os níveis de c-LDL e aumenta os seus receptores hepáticos, o que resulta na redução da progressão das placas de ateroma [4,5].

O colesterol das LDL, ao ser oxidado, produz um conjunto de efeitos que se encontram na génese do processo aterotrombótico. A redução da quantidade destas LDL circulantes reduzirá a proporção de c-LDL oxidado, com os consequentes benefícios [5].

O enriquecimento das membranas celulares pelo colesterol, provocado pelo excesso na sua produção, altera a conformação das mesmas e a ligação com proteínas transmembranares e de sinalização, processo esse que torna as membranas rígidas diminuindo assim as actividades ateroprotectoras e favorecendo a aterogénese e apoptose celular. Estas alterações produzem efeitos deletérios nas funções das células endoteliais, nos macrófagos e células do músculo liso da parede arterial. Além disso, ocorre interferência com o transporte activo de L-arginina e por diminuição da actividade da síntese do óxido nítrico endotelial (eNOS) surge a diminuição de óxido nítrico (NO) e aumento do superóxido. Nas células do músculo liso existe alteração dos canais de cálcio e dos níveis basais intracelulares desse ião com consequências na proliferação e migração das mesmas [4,5]. As estatinas interrompem esses processos ao reduzir os níveis plasmáticos e celulares de colesterol.

Ray e Cannon descreveram a “tríade patológica vascular” implicada nos síndromes coronários agudos, que inclui a disfunção/activação endotelial, a inflamação/activação imunitária e a coagulação/activação plaquetar. Esta tríade forma os vértices de um triângulo que se influenciam mutuamente sendo o resultado final desta interacção a rotura da placa aterosclerótica, a oclusão trombótica e o consequente acidente coronário agudo. No centro deste triângulo encontram-se as estatinas, como podendo ter um efeito inibitório na acção expressa nos vértices do triângulo [6].

A terapêutica com estatinas foi a que apresentou benefícios mais precoces comparativamente com outras terapêuticas hipolipemiantes como anastomose do íleon e sequestradores de sais biliares, em que os benefícios clínicos demoraram cinco a mais anos a serem observados. Este facto sugere que os benefícios metabólicos destes fármacos não se deverão somente à redução das c-LDL mas a outras acções que interferem com a aterosclerose [6].

### 2.2. Efeitos Independentes da Diminuição do Colesterol

A inibição da HMG-CoA reductase pelas estatinas também altera a síntese de isoprenóides (Geranilgeranil-PP

e Farnesil-PP), compostos com funções ancilares, provocando deficiências na transcrição e transdução da sinalização intracelular, com repercussão sobre diversas funções celulares. As proteínas G da família Ras são um dos principais alvos da depleção de isoprenóides, mas afecta também membros da subfamília Rho, o que resulta na diminuição da resposta inflamatória e na redução da expressão de moléculas de adesão. Globalmente estas proteínas promovem processos de resposta celular diferenciada, como a regulação do crescimento e diferenciação celular, a expressão genética, a organização do citoesqueleto, a apoptose, o transporte nuclear, proteico e lipídico [4,5].

Desta forma, a inibição da síntese de isoprenóides explica o pleiotropismo das estatinas, independente da redução da concentração lipídica plasmática verificado em vários tipos celulares com participação no processo aterogénico.

As estatinas revelaram ser activadores potentes da acção da eNOS com conseqüente vasodilatação, diminuição da formação do superóxido, da expressão de moléculas de adesão, da proliferação das células do músculo liso e da agregação plaquetária. Estes fármacos também aumentam a expressão do activador do plasminogénio tecidual e inibem a expressão da endotelina 1.

Alguns estudos demonstraram que as estatinas reduzem o c-LDL e os marcadores inflamatórios, de entre os quais o mais estudado é a proteína C reactiva (PCR). No ensaio PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy) ocorreu redução mais acentuada da PCR do que do c-LDL e maiores benefícios precoces. Todavia, a aterogénese é multifactorial e alguns factores de risco como a hipertensão arterial, o tabagismo, a obesidade, a hipercolesterolemia e a diabetes contribuem para a sua evolução. Um sub-estudo derivado do PROVE-IT TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy - Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) demonstrou que o efeito da terapêutica intensiva com estatina na redução da PCR era proporcional ao número de factores de risco presentes, o que sugere que o controlo desses factores reduza a PCR e por conseguinte haja maior benefício clínico [6].

Os efeitos das estatinas podem verificar-se numa fase precoce, ainda antes de haver repercussão nos níveis plasmáticos lipídicos.

### > 3. AS ESTATINAS NO DIABÉTICO

O risco cardiovascular nos diabéticos é elevado, sendo apontados como factores responsáveis, o aumento do stress oxidativo, a activação de factores de coagulação e

o aumento da permeabilidade endotelial [6]. Assim, qualquer fármaco que actue ao nível destes factores é de suma importância no tratamento destes doentes.

No CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), estudo multicêntrico que envolveu 2.838 diabéticos tipo 2 com colesterol normal ou quase normal, os doentes foram aleatorizados para terapêutica com 10 mg de atorvastatina ou placebo. O objectivo primário foi o tempo de ocorrência de um dos seguintes eventos: acidente coronário agudo, revascularização coronária ou acidente vascular cerebral. Inicialmente a duração prevista era de 6 anos, mas o estudo foi interrompido ao final de 4 anos, em virtude do benefício verificado no grupo da atorvastatina 10 mg. Verificou-se uma redução de 36% na incidência de eventos cardiovasculares *major*, de 31% na revascularização coronária, de 27% na mortalidade de qualquer causa, de 32% em qualquer objectivo cardiovascular e de 48% no acidente vascular cerebral [6,7]. Nos primeiros 2 anos do estudo verificaram-se reduções de risco relativo no objectivo primário de 33% no primeiro ano e 45% no segundo. Tal não se consegue explicar apenas pela redução do colesterol, promovendo a hipótese de que esta redução se deva aos efeitos pleiotrópicos da estatina [6].

A meta-análise do grupo CTT (Cholesterol Treatment Trialists) incluiu 18.686 diabéticos de 14 estudos randomizados controlados, de prevenção cardiovascular primária e secundária. Esta meta-análise demonstrou que para cada novo caso previsto de diabetes, o tratamento com estatinas pode prevenir 5,4 eventos cardiovasculares *major* (óbito por doença coronária e EAM – enfarte agudo do miocárdio não-fatal) a cada redução de 38,7 mg/dL do c-LDL. Revelou também, que foi preciso tratar 255 indivíduos com estatina durante 4 anos, antes de desenvolverem DM associado a estes fármacos [7-9].

Em conclusão, estatinas conjuntamente com modificação no estilo de vida devem ser instituídas em diabéticos independentemente do valor basal de colesterol, nos que apresentam RCV elevado, com idade superior a 40 anos e outros factores de doença cardiovascular, nos diabéticos com baixo RCV se c-LDL superior a 100mg/dL [10]. No geral tem ocorrido diminuição dos valores de c-LDL nos doentes diabéticos tratados com estatinas com redução significativa do risco de doença cardiovascular.

### > 4. ESTATINAS E O RISCO DE DESENVOLVIMENTO DE DIABETES

As estatinas têm sido implicadas no aumento da incidência de DM em vários estudos e meta-análises. Os dados publicados em 2001 do estudo WOSCOPS

(West of Scotland Coronary Prevention Study) foram os primeiros a sugerir a associação entre estatinas e DM. Os autores relataram que os doentes tratados com 40 mg de pravastatina tiveram uma redução do risco de incidência de DM em cerca de 30% relativamente ao placebo. Contudo os critérios para o diagnóstico de DM não eram os padronizados. Quando houve padronização, a redução do risco não se revelou significativo [7,9,11,12].

O JUPITER, maior estudo de prevenção primária com estatinas, randomizou 17.802 indivíduos aparentemente saudáveis, sem doença cardiovascular ou DM previamente, com c-LDL normal (<130 mg/dl) e níveis elevados de PCR de alta sensibilidade ( $\geq 2$  mg/L), para o tratamento com rosuvastatina 20mg por dia *versus* placebo, reavivou a discussão sobre a possível ligação entre a terapêutica com estatina e DM. O estudo estava programado para 60 meses mas foi interrompido precocemente quando a análise preliminar revelou uma redução nos valores da c-LDL em 50% e em 37% nos da PCR de alta sensibilidade, e diminuição de 44% no objectivo primário combinado de EAM, acidente vascular cerebral, revascularização arterial, hospitalização por angina instável ou morte de causa cardiovascular nos indivíduos sob terapêutica com rosuvastatina. Estes resultados foram obtidos ao final de 1.9 anos de seguimento em média.

Um resultado inesperado referido pelos médicos foi o aumento de 26% na incidência de DM no grupo de tratamento (7,8,9,13). Todavia algumas características do estudo não permitem extrapolar este resultado, que se encontra limitado pelo facto de cerca de 40% dos participantes em ambos os braços do estudo terem síndrome metabólica, 77% do grupo da rosuvastatina apresentar alteração da glicémia de jejum no início do estudo e a HbA1c inicial média em ambos os braços ser de 5,7% (valor a partir do qual a Associação Americana de Diabetes [ADA] considera que há um risco acrescido de desenvolvimento de DM). Além disso, estas alterações são factores de risco para a ocorrência de DM independentemente do tratamento com estatina. Algumas das limitações dos dados do estudo estão relacionadas com o facto de não haver um protocolo padronizado na detecção de novos casos de DM e dos resultados apresentados não terem sido confirmados pelo comité do desfecho clínico [8]. Perante estes dados e as limitações do estudo pode-se inferir que existe associação entre a rosuvastatina e o desenvolvimento de DM, mas não nexo de causalidade.

Sattar *et al.* publicaram em 2010 uma meta-análise, que juntou dados de 13 ensaios clínicos randomizados, inclusive do JUPITER, que incluíram 91.140 indivíduos, pre-

tendendo determinar a sugerida relação entre a terapêutica com estatinas e a ocorrência de DM. O uso de estatina esteve associado ao aumento de 9% de risco na incidência da DM, com pouca heterogeneidade entre os estudos. Esta análise revelou também que o risco de desenvolver DM foi mais elevado nos ensaios em que a população era mais idosa, mas o índice de massa corporal (IMC) basal e a alteração nos valores de c-LDL aparentemente não estiveram relacionados com o risco. A ocorrência de DM foi baseada em comunicados médicos não-padronizados em seis dos ensaios incluídos. Aquando da análise de estudos que utilizaram medidas pré-especificadas de glicémia de jejum para o diagnóstico de DM, o risco foi atenuado e não atingiu significância estatística. Estes investigadores notaram que, para ocorrer um novo caso de DM, era necessário tratar 255 pacientes com estatina durante 4 anos [7-9].

Esta publicação, assim como o JUPITER, indica uma associação entre desenvolvimento de diabetes e a administração de estatina sem oferecer uma prova de causalidade.

Em 2011, Mills *et al.*, na sua meta-análise de 17 estudos randomizados controlados com 111.003 participantes, também observaram um risco aumentado de incidência de DM [7].

Em 2012, a EMA (European Medicines Agency) e a FDA (Food and Drug Administration) alertaram para uma possível associação entre a terapêutica com estatinas e o aumento da HbA1c e/ou glicémia de jejum com base na evidência disponível [14,15]. Esse risco pode ser superior em indivíduos com outros factores de risco para o desenvolvimento da DM.

Revelaram entretanto, que as estatinas são claramente benéficas na redução dos eventos cardiovasculares *major*. Sugeriram que o folheto informativo das estatinas deveria incluir este facto, com o intuito de fornecer a informação necessária aos doentes e promover uma melhor monitorização dos doentes em risco [14,15].

#### 4.1. O Problema da Potência das Estatinas

A relação entre a dose da estatina utilizada e os múltiplos efeitos exercidos, não está bem esclarecida.

Apesar da existência de dados contraditórios, há alguma evidência de que diferentes estatinas apresentam diferente risco relativamente à DM.

No acidente coronário, sugere-se relação entre a dose utilizada e o efeito da estatina, como por exemplo no MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Acute Cholesterol Lowering trial) onde foi utilizada 80 mg de atorvastatina na fase aguda do EAM, entre as 24h e as 96h

pós-enfarte, ocorrendo uma diminuição de número de eventos cardiovasculares e da PCR ao final de 4 meses<sup>[6,16]</sup>. No PACT (Pravastatin in Acute Coronary Treatment) a administração de 20 e 40 mg de pravastatina nas primeiras 24 horas do EAM com elevação de ST, não revelou resultados positivos ao final de 30 dias, mas tendencialmente houve benefício no grupo dos 40 mg e não no dos 20 mg. Estes estudos sugerem que os efeitos adicionais da estatina na fase aguda do EAM poderão só se verificar com doses elevadas, os quais não estarão em relação com a mais tardia diminuição do colesterol, mas sim com efeitos anti-inflamatórios promovidos pela estatina<sup>[6]</sup>.

No PROVE-IT TIMI 22, doentes com síndrome coronário agudo, foram randomizados para tratamento com 80 mg de atorvastatina ou com 40 mg de pravastatina, tendo havido maior redução da PCR ao final de 30 dias e dos eventos clínicos ao final de 4 meses com atorvastatina do que com pravastatina<sup>[6]</sup>. Em análise *post-hoc*, Sabatine *et al.*, observaram um maior aumento nos valores de HbA1c em doentes tratados com atorvastatina, quando comparados com os que usaram a pravastatina<sup>[8]</sup>. Contudo é necessária precaução na generalização dos dados, visto que no CARDS verificou-se um resultado benéfico precoce com uma dose baixa, 10 mg de atorvastatina<sup>[6]</sup>.

Waters *et al.*, num estudo publicado em 2011 avaliaram o risco de DM com doses altas de atorvastatina em 3 estudos. Em dois dos estudos foram comparados 80 mg de atorvastatina com 10 mg de atorvastatina e com 20 mg de sinvastatina, e no terceiro a comparação foi feita com placebo<sup>[7,8]</sup>. Os dois primeiros estudos, o TNT (Treating to New Targets)<sup>[17]</sup> e o IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering)<sup>[18]</sup> mostraram uma tendência para o aumento de DM incipiente associado à dose alta de atorvastatina, assim como o SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)<sup>[19]</sup> que revelou um aumento do risco, com significado estatístico, relacionado com o tratamento com a estatina. A relevância deste estudo prende-se com o facto de os investigadores terem identificado quatro factores de risco independentes, glicémia de jejum alterada, obesidade, triglicéridos elevados e hipertensão, para o desenvolvimento da DM<sup>[8,12]</sup>. De salientar que nos doentes com apenas um factor de risco, não houve relevância estatística entre o grupo da atorvastatina e de controlo, no que diz respeito à DM incipiente, enquanto nos com três ou mais factores, o risco aumentou em ambos os braços, tendo sido mais pronunciado nos tratados com altas doses de estatina<sup>[8]</sup>. Dados destes estudos indicam que, com altas doses de

atorvastatina, eventos cardiovasculares *major* ocorreram em menor taxa nos doentes com DM incipiente do que nos com DM previamente<sup>[8]</sup>.

O risco de novos casos de DM associado a altas doses de estatinas, comparativamente a doses moderadas, essencialmente no tratamento com atorvastatina e sinvastatina, foi relatado numa análise conjunta de 5 ensaios (PROVE IT-TIMI 22 – 80 mg atorvastatina/40 mg pravastatina; A-Z: Aggrastat to Zocor – 40 mg e 80 mg sinvastatina/placebo; TNT – 80 mg/10 mg atorvastatina; IDEAL – 80 mg atorvastatina/ 20 mg ou 40 mg sinvastatina; SEARCH: Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine – 80mg/20 mg sinvastatina) realizado por de Preiss *et al.*<sup>[7,20]</sup>. De salientar que a FDA em 2011 desaconselhou o uso de 80 mg de sinvastatina devido ao risco aumentado de rhabdomiólise e miopatia<sup>[12]</sup>.

Estudos efectuados em humanos e em modelos animais sugerem que a atorvastatina, a rosuvastatina e a sinvastatina estão associadas a maior risco de desenvolvimento de DM, enquanto a pravastatina apresenta um risco reduzido.

Relativamente aos indivíduos com DM prévia, em 2008, Yamakawa *et al.* na sua publicação “Influence of Pitavastatin on Glucose Tolerance in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus” investigaram as alterações da glicémia e dos níveis de HbA1c. Concluíram que estes parâmetros aumentaram apenas no grupo da atorvastatina, sugerindo que a pravastatina e a pitavastatina não influenciaram negativamente o controlo glicémico. Não houve relação entre os valores de c-LDL e a HbA1c em nenhum dos grupos, o que sugere que o aumento do risco poderá não estar relacionado com o c-LDL ou com o mecanismo de acção das estatinas<sup>[7,21]</sup>.

Ainda na população diabética, Simsek *et al.* revelaram deterioração do controlo glicémico, traduzido pelo aumento da HbA1c, uma vez que a alteração dos valores de glicémia de jejum não atingiu significado estatístico, nos doentes sob terapêutica com 80 mg de atorvastatina ou 40 mg de rosuvastatina<sup>[7,22]</sup>.

Um estudo publicado em 2013 utilizou a pravastatina como fármaco de referência. Neste estudo realizado no Canadá, os investigadores utilizaram informação recolhida de uma base de dados para avaliar a incidência da DM entre 1997 e 2010, em 471.000 doentes com idade igual ou superior a 66 anos, não diabéticos que iniciaram medicação com estatina. Os fármacos foram estratificados por doses e potência, doses altas: atorvastatina  $\geq 80$  mg e rosuvastatina  $\geq 40$ mg; doses moderadas: atorvastatina 20 <80 mg, rosuvastatina 10 <40 mg e sinvastatina  $\geq 80$ mg; baixas doses: atorvastatina <20mg,



pravastatina, fluvastatina e lovastatina em todas as doses, rosuvastatina <10 mg e sinvastatina <80 mg; elevada potência: rosuvastatina e atorvastatina; moderada potência: sinvastatina e baixa potência: pravastatina, fluvastatina e lovastatina.

O risco de novos casos de DM foi superior nos doentes tratados com sinvastatina em 10%, com rosuvastatina em 18% e com atorvastatina em 22%. Não houve risco significativo nos doentes tratados com fluvastatina e lovastatina. O risco apresentado pela rosuvastatina diminuiu e não teve significado estatístico quando foi feito o ajuste estatístico para as doses. Comparativamente, doses baixas de estatinas estiveram associadas a menor risco de DM do que as doses elevadas. Em comparação com a pravastatina, as estatinas com moderada e elevada potência estiveram associadas a maior risco. Os resultados foram consistentes independentemente de a estatina ter sido usada na prevenção primária ou secundária [23].

O uso de doses mais baixas ou de estatinas de baixa potência podem atenuar o risco. Todavia, alguns clínicos podem argumentar que os benefícios nos doentes com elevado RCV sobrepõem o reduzido risco absoluto de incidência de DM.

Zaharan *et al.*, no seu estudo publicado em 2012, também encontraram associação entre as estatinas e o desenvolvimento de DM. As estatinas implicadas num maior risco foram a atorvastatina, a rosuvastatina e a sinvastatina. Para todas as estatinas, com excepção da fluvastatina que apenas revelou duração do efeito, houve significado estatístico relativamente à dose e à duração dos efeitos [24].

A avaliação da dose e da potência das estatinas realizadas em meta-análises parece favorecer o uso da pitavastatina e da pravastatina. Porém é preciso aguardar por resultados de estudos mais robustos que possam confirmar estas avaliações.

As meta-análises aparentemente revelam variação entre os efeitos das diferentes estatinas, mas é necessário realizar estudos "head-to-head" para melhor caracterização destas observações.

#### **4.2. Potenciais Mecanismos Envolvidos na Incidência da Diabetes**

A disglucémia na DM tipo 2 ocorre quando, por um lado há resistência à acção da insulina e por outro há défice na secreção da insulina devido à disfunção das células beta.

Baker *et al.* concluíram, na revisão sistemática de 16 estudos, através da avaliação do efeito das estatinas na

insulino-sensibilidade, que no geral as estatinas não apresentavam efeito de classe e que a pravastatina melhorava a sensibilidade à insulina e inibia a neoglicogénese, enquanto a sinvastatina diminuía a secreção de insulina [7,25]. Os mecanismos pelos quais as estatinas interferem com o metabolismo glucídico e provocam a DM continuam por esclarecer. Apesar disso, têm sido sugeridas algumas hipóteses.

Em modelos animais, o uso da pravastatina aumentou a adiponectina, com melhoria na sensibilidade à insulina e inibição da neoglicogénese, enquanto a sinvastatina reduziu a secreção de insulina e a atorvastatina e a lovastatina provocaram alteração na tolerância à glicose. Dados experimentais implicam a disfunção das células beta, levando à ocorrência de DM associado ao uso de estatinas.

Os mecanismos propostos revelam alteração da expressão nas células beta do transportador de glicose Glut 2, atrasando a produção de ATP, prejudicando a cascata metabólica que culmina com a entrada de cálcio nas células e a exocitose de grânulos de insulina. Alteram também a expressão de Glut 4 no tecido adiposo, levando à diminuição da tolerância à glicose. Estes fármacos suprimem a síntese de ubiquinona, factor essencial no sistema de transferência de electrões mitocondriais, provocando inibição da secreção de insulina devido à redução de ATP [23,25].

A inibição de produção de colesterol endógeno provocado pelas estatinas resulta no aumento da expressão dos receptores c-LDL e remoção desta substância do plasma. A entrada de c-LDL oxidado nas células beta desencadeia uma resposta imune e activa a cascata anti-inflamatória comprometendo a função e a integridade estrutural das células beta. No geral a acção combinada de inflamação, oxidação e apoptose, gerados por este mecanismo contribuem para a patogénese da DM durante o uso prolongado de estatinas [7,23,25]. Este efeito deletério pode atingir maiores proporções nos doentes com mais idade, dado apresentarem maior perda de células beta. Este facto pode explicar a ocorrência de maior número de novos casos de DM nos doentes mais idosos incluídos nos estudos.

Dados de alguns estudos sugerem que o HDL (High-density lipoprotein) protege as células beta da apoptose [25].

Alguns genótipos e/ou fenótipos aparentemente são considerados factores de risco que predispõem determinados indivíduos à disfunção intrínseca da célula beta, sendo que a terapêutica com estatinas possa activar estes factores levando ao aparecimento da DM [7].

Todavia, sendo a diabetes um factor de RCV, os potenciais mecanismos pelos quais as estatinas provocam al-

teração no metabolismo glucídico requerem melhor esclarecimento.

## > 5. CONCLUSÃO

Os efeitos pleiotrópicos anti-aterogénicos, imunomoduladores e vasodilatadores das estatinas revestem-se de grande importância no processo de aterosclerose e na protecção cardiovascular.

Com base na literatura actual, parece haver uma associação entre a terapêutica com estatinas e a incidência de diabetes, caracterizada essencialmente por aumento nos níveis da HbA1c e da glicémia de jejum.

Ainda que estes medicamentos possam ser responsáveis por algum grau de descontrolo glicémico, desconhece-se o mecanismo envolvido, embora haja algumas teorias propostas. Esse efeito talvez seja uma consequência de alguma propriedade das estatinas ainda não caracterizada. Na maioria dos estudos realizados não houve uma avaliação prévia dos doentes quanto ao peso, história familiar de DM, perímetro abdominal, enfim factores de risco para o desenvolvimento da DM.

Não há evidência suficiente que demostre aumento de eventos cardiovasculares associado ao desenvolvimento da DM nos indivíduos tratados com estatina. Pelo contrário, a evidência favorece o uso de estatinas em doentes com RCV elevado, tanto na prevenção primária como na secundária, originando redução significativa na morbidade e mortalidade cardiovascular.

Sugere-se precaução no uso de estatinas em doentes idosos e nos doentes sem dislipidemia e com baixo RCV, em que as mudanças no estilo de vida continuam a ser o mais recomendado.

Apesar das novas advertências no tratamento com estatinas, não se recomenda a interrupção ou o não início do tratamento com estatinas, essencialmente nos doentes com RCV moderado a elevado, mas sim, a informação e a monitorização frequente dos doentes e o controlo de factores de risco presentes, como por exemplo síndrome metabólica.

Ainda que o tratamento com estatina possa levar ao desenvolvimento de DM, os benefícios cardiovasculares continuam a superar e compensar o ligeiro risco aumentado de DM, pois as estatinas apresentam redução inequívoca do RCV tanto em diabéticos como em não diabéticos. <

## BIBLIOGRAFIA

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th ed. 2013;24. [http://www.idf.org/sites/default/files/EN\\_6E\\_Atlas\\_Full\\_0.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf)

2. Diabetes: Factos e Números 2012 - Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes Sociedade Portuguesa de Diabetologia, 02/2013;7.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th ed. 2013;30. [http://www.idf.org/sites/default/files/EN\\_6E\\_Atlas\\_Full\\_0.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf)
4. Liao KJ and Laufs U. Pleiotropic effects of statins. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2694580/pdf/nihms89194.pdf>
5. De Sousa JC. Efeitos pleiotrópicos das estatinas: da fisiopatologia à clínica, I – Aspectos Fisiopatológicos. <http://www.spc.pt/DL/RFR/artigos/27.pdf>
6. Perdigão CM. Efeitos pleiotrópicos das estatinas: da fisiopatologia à clínica, II – Aspectos Clínicos. <http://www.spc.pt/DL/RFR/artigos/40.pdf>
7. Sattar N, Taskinen MR. Statins are diabetogenic – Myth or reality? *Atherosclerosis Supplements* 13 (2012)1-10.
8. Minder C et al. Statins and Diabetes: Rethinking the Data. Traduzido por Moreira HG. Estatinas e Diabetes – Repensando os dados. [http://cientifico.cardiol.br/cardiosource2/dislipidemia/int\\_artigo16.asp?cod=470](http://cientifico.cardiol.br/cardiosource2/dislipidemia/int_artigo16.asp?cod=470)
9. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010; 375:735-742.
10. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2013. *Diabetes Care*; 36 suppl 1:S11-66.
11. Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, et al. Meta-Analysis of impact of Different Types and Doses of statins on New-Onset Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol*. 2013; 111:1123-1130.
12. Preiss D, Sattar N. Statins and the risk of new-onset diabetes: a review of recent evidence. *Current Opinion in Lipidology*. 2011; 22:460-466.
13. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med*. 2008; 359:2195-2207.
14. European Agency Medicines. Pharmacovigilance Working Party: HMG-CoA reductase inhibitors – Risk of new onset diabetes. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2012/01/WC500120115.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/01/WC500120115.pdf)
15. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm293101.htm>
16. Waters D, Schwartz GG, Olsson A. The Myocardial Ischemia Reduction with Acute Cholesterol Lowering (MIRACL) Trial: a new frontier for statin? *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2001, 2:111-114.
17. Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, et al. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? *Am J Cardiol*. 2004;93:154-8.
18. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. Design and ba-

- seline characteristics of the Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering study. <http://www.science-direct.com/science/article/pii/S0002914904008628>
19. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan AS, et al. SPARCL Investigators. Design and baseline characteristics of the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) study. *Cerebrovasc Dis.* 2003;16:389-395.
  20. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA.* 2011;305(24):2556-64.
  21. Yamakawa T, Takano T, Tanaka S, et al. Influence of Pitavastatin on glucose Tolerance in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Atheroscler Thomb.* 2008;15:269-75.
  22. Simsek S, Schalkwijk CG, Wolffenbuttel HR. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on glycaemic control in type 2 diabetes – the CORRAL study. *Diabetic Medicine.* 2011.
  23. Carter AA, Gomes T, Camacho X, et al. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. <http://www.bmj.com/content/346/bmj.f2610.pdf%2Bhtml>
  24. Zaharan NL, Williams D, Bennett K. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22845189>
  25. Sampson UK, Linton MF, Fazio S. Are statins diabetogenic? *Curr Opin Cardiol.* 2011;26(4):342-347.