

Revisión

Estatinas y riesgo de diabetes tipo 2: resumen de las evidencias clínicas y factores que podrían favorecer la incidencia

Statins and incident type 2 diabetes: a summary of clinical evidence and risk factors

Hidalgo-Luque EM, Álvarez de Sotomayor M

Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla

*Correspondencia: aldesoto@us.es

Recibido: 28.12.20; aceptado: 12.01.21

Resumen: Objetivos: El objetivo de este trabajo es resumir las evidencias que muestran el riesgo de desarrollo de diabetes tipo 2 producido por las estatinas, indagando en las diferencias entre los fármacos del grupo y en el mecanismo diabetogénico. Métodos: Se realiza una revisión sistemática de los meta-análisis publicados en los últimos 10 años en inglés o español. Resultados: se muestra el riesgo de aparición de diabetes que, dependiendo del estudio, se encuentra entre el 10 y el 14%. El sexo femenino, la edad de los pacientes, la duración del tratamiento, así como la terapia intensiva con estatinas, son factores asociados a una mayor incidencia de diabetes. Atorvastatina y rosuvastatina a dosis altas son las más diabetogénicas, mientras que fluvastatina, pravastatina y pitavastatina, presentan menor riesgo, y en algunos estudios, efecto protector. Conclusión: a pesar del riesgo de diabetes, el balance beneficio – riesgo del tratamiento con estatinas, es positivo, siendo los pacientes en prevención secundaria o de alto riesgo cardiovascular, los que más beneficios obtienen del tratamiento. Es recomendable el consejo nutricional y de hábitos de vida previo al inicio del tratamiento, para retrasar el inicio de la diabetes así como el empleo de terapia intensiva.

Abstract: Objective: The aim of this work is to summarize the evidences showing the risk of incidence of type 2 diabetes in statin treated patients. We focused our attention on the differences among the molecules and the diabetogenic mechanism. Methods: A systematic revision of the meta-analysis published during the last 10 years in English or Spanish was carried out. Results: Depending on the study, the risk of incident diabetes in statin treated patients was 10-14 %. Feminine sex, age of patients, duration of treatment as well as intensive therapy with statins were associated with higher risk. Atorvastatin and rosuvastatin at high doses are the most diabetogenic, whereas fluvastatin, pravastatin and pitavastatin, showed less risk and even protective effect in some studies. Conclusion: In spite of the diabetes risk, the benefit – risk balance of statins is positive. The secondary prevention or high cardiovascular risk patients are those who obtain more benefit from the treatment. Is recommended nutritional and life style advice prior to the treatment in order to delay the diabetes onset and to reduce the use of intensive statin therapy.

Palabras clave: estatinas, diabetes tipo 2, riesgo cardiovascular, reacción adversa. **Keywords:** statins, type 2 diabetes, cardiovascular risk, adverse drug reaction.

1. Introducción

Las estatinas, son los medicamentos de elección en el tratamiento de la hipercolesterolemia. Están indicadas también en la prevención de la morbimortalidad en pacientes con enfermedad aterosclerótica, con niveles de colesterol elevados o normales, como complemento a la corrección de otros factores de riesgo. Su mecanismo de acción está basado en la inhibición reversible y competitiva de la enzima hepática 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, que cataliza el paso de HMG-CoA a mevalonato, un precursor importante en la síntesis de colesterol [1, 2]. Como consecuencia de dicha inhibición, aumenta la expresión de los receptores hepáticos para lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoproteins*, LDL) y por tanto, el catabolismo de esta lipoproteína.

Poseen una capacidad reductora de la LDL que logra alcanzar el 70% en las estatinas de potencia elevada [3]. Las estatinas también disminuyen la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), dando como resultado una disminución total de los triglicéridos que puede variar entre el 10 y el 40%. Aunque de menor importancia que su efecto sobre LDL, logran un aumento de la concentración de lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoproteins*, HDL), entre un 5-15%, aunque por un mecanismo poco conocido aún [3].

Actualmente en España, se comercializan siete estatinas; lovastatina, atorvastatina, pravastatina, simvastatina, fluvastatina, rosuvastatina y pitavastatina. Todas ellas son de administración oral y la mayoría de naturaleza lipófila, aunque pravastatina y rosuvastatina son hidrófilas [3]. Las diferencias entre las moléculas que constituyen este grupo se basan en dos aspectos: su potencia en la reducción de LDL y su metabolización. En cuanto a la metabolización, lovastatina, simvastatina y atorvastatina son metabolizadas por la isoenzima CYP3A4, responsable de la biotransformación de la mayoría de fármacos. Fluvastatina, es metabolizada a través de la isoenzima CYP2C9. Sin embargo, pravastatina, rosuvastatina y pitavastatina prácticamente no sufren metabolismo a través del citocromo P450 y se excretan de manera casi inalterada [4, 5]. Solo rosuvastatina, de naturaleza hidrófila, se metaboliza en una mínima parte a través del CYP2C9 [6]. La pitavastatina no presenta una vía significativa de metabolización ya

que su afinidad con CYP2C9 es muy baja [7]. En la práctica clínica, estas diferencias en la metabolización son de interés para la selección de la estatina más adecuada en pacientes con medicación concomitante que suponga un riesgo de interacción de relevancia clínica.

Dependiendo de la capacidad reductora de LDL, las estatinas pueden clasificarse en tres grupos, atendiendo a que su potencia sea baja, moderada o alta. En esta clasificación, además de la molécula, se incluyen las dosis empleadas. Dentro de las estatinas de potencia alta (logran una reducción de LDL mayor del 50%), se incluyen rosuvastatina 20-40 mg y atorvastatina 40-80 mg. De intensidad moderada se consideran las dosis de estatinas que consiguen reducción entre el 30 y 50% de LDL. En este grupo encontramos atorvastatina 10-20 mg, rosuvastatina 5-10 mg, lovastatina 40 mg, pitavastatina 2 mg, fluvastatina 80 mg, simvastatina 20-40 mg y pravastatina 40-80 mg. Por último, las de baja intensidad, que tienen con un poder hipolipemiante menor del 30%. Estas son: lovastatina 20 mg, pitavastatina 1 mg, fluvastatina 20 mg, simvastatina 10 mg y pravastatina 10-20 mg [8, 9].

Numerosos estudios experimentales demuestran que las estatinas también tienen funciones antioxidantes, antitrombóticas y antiinflamatorias, entre otras. Estas acciones, denominadas pleiotrópicas, están relacionadas con la menor producción de metabolitos intermediarios en la ruta biosintética del colesterol, que son responsables de la isoprenilación y regulación de la actividad de las proteínas Rho y Rac [10].

Las estatinas son generalmente medicamentos con un buen perfil de seguridad. El efecto adverso más característico y frecuente es la miopatía, definida como "dolor y/o debilidad muscular con o sin incremento de los niveles plasmáticos de creatinina quinasa". El dolor muscular es producido por la rabdomiólisis, a veces potenciado por una interacción con otros medicamentos [11]. Otra de las reacciones adversas más comunes es el aumento de las transaminasas hepáticas [12], los trastornos gastrointestinales y un daño renal producido por mioglobina, o incluso un aumento en suero de la actividad creatinin-fosfoquinasa, estando estas últimas manifestaciones relacionadas con la rabdomiolisis [11].

Además de estas manifestaciones adversas más conocidas, los ensayos clínicos a partir de la primera década de los 2000 y los posteriores meta-análisis, han puesto de manifiesto una mayor incidencia de diabetes tipo 2 de nueva aparición asociada al empleo de estatinas. Sin embargo, a pesar de este hecho, las estatinas continúan siendo de los fármacos más prescritos y se considera que su capacidad para prevenir eventos cardiovasculares y su efecto sobre el LDL, compensan el riesgo que pueda suponer el inicio de diabetes.

Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es resumir y explicar los principales resultados de los meta-análisis cuyo objeto fue la evaluación del riesgo de aparición de diabetes tipo 2 en pacientes que utilizan de manera crónica las estatinas.

Los objetivos secundarios son identificar:

- Si existen diferencias en cuanto al desarrollo de diabetes tipo 2 entre las moléculas.
- Las características de los pacientes en los que se ponen de manifiesto con mayor frecuencia la aparición de diabetes mellitus tipo 2.
- El mecanismo de aparición de diabetes tipo 2 descrito en la literatura.

Métodos

Se llevó a cabo una revisión sistemática en febrero de 2020. El instrumento para la búsqueda de artículos fue la base de datos PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), utilizando la opción de búsqueda avanzada y seleccionando los términos de búsqueda (MeSH term): "Statin HMG-CoA" and "type 2 diabetes". Se obtuvieron un número de artículos igual a 1221. A continuación, se seleccionaron aquellos que se centraban en inglés o español, quedando un total de 1117.

Esta búsqueda se acotó escogiendo aquellos cuya fecha de publicación se encontraba dentro de los 10 últimos años, resultando 752 artículos. Finalmente añadimos el término "meta-analysis" (*publication type*) con un total de 23 artículos. Una vez revisados y rechazando aquellos no relacionados con los objetivos, la revisión se basó finalmente en 14 artículos.

Resultados

Ensayos clínicos aleatorizados

A continuación, se detallan los ensayos clínicos aleatorizados llevados a cabo con estatinas que fueron de nuevo analizados de manera conjunta en los meta-análisis incluidos en esta revisión y que mostraron diferencias en la aparición de diabetes asociadas al grupo tratado con estatinas:

- JUPITER (*Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*). Estudio de prevención primaria cuyo objetivo fue valorar el efecto de rosuvastatina 20 mg sobre la aparición de episodios agudos de enfermedad cardiovascular, en pacientes aparentemente sanos, aunque con un valor elevado de proteína C reactiva. Participaron 17.802 sujetos entre los 50-60 años. Aparecieron 270 pacientes con nuevos casos de diabetes en el grupo tratado con rosuvastatina frente a 216 encontrados en el grupo placebo ($p = 0,01$) [13].
- CORONA (*Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure*). Estudio llevado a cabo con la participación de 5.011 pacientes con insuficiencia cardíaca y mayores de 60 años (la edad media fue de 73 años). El grupo en tratamiento recibió rosuvastatina 10 mg diariamente. La variable principal fue una combinación de accidente cerebrovascular no fatal, infarto de miocardio no fatal y muerte cardiovascular, sin que se concluyeran diferencias en las variables ni de manera conjunta ni de forma individualizada, aun así, se obtuvo una disminución de LDL (45% $p < 0,001$). Sin embargo, se observó un aumento de la incidencia de nuevos casos de diabetes, aunque de manera poco frecuente [14].
- PROSPER (*Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk*). Es un ensayo clínico en el que participaron pacientes mayores con enfermedad cardiovascular o con alto riesgo cardiovascular. Se empleó pravastatina 40 mg durante 3 años y encontró una reducción del riesgo de enfermedad coronaria. En este ensayo, desarrollaron diabetes tipo 2 el 6,6% de los pacientes tratados con pravastatina frente al 5,1% de los del grupo placebo [15].

- LIPID (*The Long term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease*). En este estudio también se comparó pravastatina 40 mg con placebo, pero en este caso en una población con diabetes o con glucosa elevada en ayunas (signo de prediabetes). Se obtuvo una reducción de un 24% en enfermedad coronaria con un riesgo relativo (RR) de 0,76; [IC 95%: 0,65–0,88; $p < 0.001$]. La reducción del riesgo coronario fue similar en los pacientes diabéticos y prediabéticos [16].
- WOSCOPS (*West of Scotland Coronary Prevention Study*). Al igual que los anteriores, el estudio es sobre pravastatina 40 mg. En este estudio la población engloba a 6.595 varones sin antecedentes de enfermedad coronaria. Se encontró una reducción en la tasa de muerte por cardiopatía isquémica o infarto. Además, se observó una reducción del riesgo de diabetes en comparación con el placebo hasta un 30% [17].
- GISSI Prevenzione. Este ensayo clínico se realizó para conocer el efecto de pravastatina a dosis bajas (20 mg), sobre la prevención secundaria cardiovascular. El estudio encontró que el número de pacientes que desarrollaron diabetes fue menor en el grupo tratado con pravastatina que en el tratado con placebo [18].
- HPS (*Heart Protection Study*). Este estudio llevado a cabo con simvastatina 40 mg, es el que cuenta con mayor cantidad de pacientes, con un total de 20.536 personas con alto riesgo de enfermedad coronaria y una edad de entre 40 y 80 años. El resultado fue una disminución de mortalidad total de un 13% y una reducción de un 25% en la incidencia de infarto de miocardio. Se encontró como efecto adverso un aumento del riesgo de desarrollo de diabetes en los pacientes con Odds Ratio (OR) de 1,15 [IC 95%: 0,98-1,35] [19].
- J-PREDICT (*Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance*). Es uno de los pocos estudios existentes acerca de la pitavastatina 1-2 mg. Contó con un total de 1.300 pacientes. Como objetivo se buscaba ver si junto con cambios en el estilo de vida, esta estatina era capaz de aminorar la incidencia de diabetes. Entre otros factores los participantes poseían

una glucemia en ayunas > 126 mg/dl. Como resultado se obtuvo una disminución de un 18% en el desarrollo de DMT2 [20].

- ASCOT-LLA (*Ascot Lipid-Lowering-Arm*). Estudia a un total de 10.305 pacientes con una media de 63 años, de los cuales 5.158 se encontraban en tratamiento con atorvastatina 10 mg y al resto se les administró placebo. Presentaban como mínimo tres factores de riesgo cardiovascular, y con una hipertensión estuviera o no controlada. Los resultados, al ser individuos con un alto riesgo, no pueden ser extrapolados a pacientes de un riesgo inferior. La cantidad de colesterol disminuyó (1,3 mmol/L) comparado con el placebo (1,1 mmol/L). Además, se observó como efecto adverso un aumento del riesgo de diabetes [21].

Meta-análisis

Los meta-análisis contienen un análisis estadístico global de un conjunto de ensayos clínicos aleatorizados que permiten estimar el efecto de un tratamiento con mayor precisión que un solo estudio. A continuación, se resumen los principales resultados mostrados por los meta-análisis encontrados en esta revisión. El riesgo de aparición de diabetes en estos meta-análisis se estima por el RR o por la OR y el intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Resultados de ambos mayores de 1 implican un mayor riesgo. La tabla 1 resume los resultados de estos trabajos.

- En 2009, Rajpathak y colaboradores [22], realizaron un meta-análisis cuyo objetivo era valorar la incidencia de diabetes en tratamiento con estatinas. Incluyó los datos de 6 ensayos clínicos (WOSCOPS, HPS, LIPID, ASCOT, JUPITER y CORONA) y contó con 57.593 pacientes. Mostró un muy leve aumento del riesgo de aparición de diabetes por el tratamiento con estatinas (RR 1,06 [IC 95%: 0,93-1,25]). Cuando se excluyó del análisis el estudio WOSCOPS, que era el único en el que la incidencia de diabetes era menor en el grupo tratado con estatinas, el riesgo relativo de diabetes aumentaba. (RR 1,13 [IC 95%: 1,03–1,23]). Los autores concluyen que el resultado es incierto y que serían necesaria la realización de ensayos específicos para valorar la incidencia de diabetes. A pesar de esta mayor incidencia de diabetes, los autores

Tabla 1. Resumen de los meta-análisis, meta-regresiones y revisiones sistemáticas (ECAs, ensayos clínicos aleatorizados; EOs, estudios observacionales; IC 95%, intervalo de confianza; MA, meta-análisis; MR, meta-regresión; OR, odd ratio; RR, riesgo relativo; RS, revisión sistemática).

Autor, año	Tipo	Pacientes	Estudios	Resultado principal
Rajpathak, 2009 [22]	MA	57.593	6 ECAs	RR: 1,06 (IC 95%, 0,93 – 1,25). Total RR: 1,13 (IC 95%, 1,03 – 1,23) Excluyendo ensayo WOSCOP [17] con pravastatina.
Sattar, 2010 [23]	MA	91.140	13 ECAs	OR: 1,09 (IC 95%, 1,02 – 1,17). Ensayos WOSCOP [17] y GISSI PREV [18] con pravastatina reducen el riesgo. Asociación del riesgo de diabetes con mayor edad de pacientes.
Mills, 2011 [24]	MA	170.225	76 ECAs	Prevención eventos cardiovasculares: RR: 0,90 (IC 95%, 0,86 – 0,94). Diabetes: OR: 1,09 (IC 95%, 1,02 – 1,17)
Preiss, 2011 [25]	MA	32.752	5 ECAs	Terapia intensiva vs terapia moderada. OR, 1,12, (IC 95%, 1,04 – 1,22) Prevención cardiovascular. OR, 0,84, (IC 95%, 0,75 – 0,94)
Goodarzi, 2013 [26]	MR	91.140	13 ECAs	Asociación del sexo femenino con la aparición de diabetes
Zhou, 2013 [27]	MA	3.232		No riesgo de peor control glucémico por causa de las estatinas (diferencia HbA1c 0,04% (IC 95%, -0,08 – 0,16) Diferencia HbA1c (atorvastatina), 0,20% (IC 95%, 0,02 – 0,31). Diferencia HbA1c (simvastatina), -0,26% (IC 95%, -0,48 - -0,04)
Erqou, 2014 [28]	MA	9.696	9 ECAs	Diferencia HbA1c 0,12% (IC 95%, 0,04 – 0,20)
Rius, 2015 [29]	RS			Riesgo mayor en dosis altas y mayor duración del tratamiento Pitavastatina disminuye el riesgo [20]
Cai, 2016 [30]	MA			Aumento de HbA1c 0,10% (terapia intensiva) y del 0,07% con el conjunto de las estatinas
Thakker, 2016 [31]	MA	1.663.039	29 ECAs	Atorvastatina 80 mg OR: 1,12 (IC 95%, 1,05 – 1,21) Rosuvastatina OR: 1,17 (IC 95%, 1,02 – 1,35) Pitavastatina OR: 0,74 (IC 95%, 0,31 – 1,77)
Wang, 2017 [32]	MA	95.102	14 ECAs	Reducción LDL 40-50%. OR diabetes: 1,29 (IC 95%, 1,13 – 1,47) Reducción LDL 30-40%. OR diabetes: 1,13 (IC 95%, 1,01 – 1,26) Reducción LDL <20%. OR diabetes: 1,07 (IC 95%, 0,93 – 1,22)
Cui, 2018 [33]	MA		23 ECAs	Aumento HbA1c 0,11% (IC 95%, 0,01 – 0,21). Pitavastatina reduce HBA1c
Engeda, 2019 [34]	MA		15 EOs 23 ECAs	RR diabetes (ECAs), 1,11 (IC 95%, 1,00 – 1,22). RR diabetes (EOs), 1,55 (IC 95%, 1,39 – 1,74) El riesgo aumenta en pacientes jóvenes y con menor valor de LDL al inicio del tratamiento
Hammad, 2019 [35]	MA	2.752.990	184 EOs 12 ECAs	RR diabetes 1,03 (IC 95%, 0,89 – 1,19). Atorvastatina es la que mayores aumentos de HBA1c produce. Pravastatina reduce el riesgo de diabetes.

constataron que las estatinas redujeron el riesgo cardiovascular [22].

- En 2010, se publicó otro meta-análisis con el mismo objetivo. En esta ocasión se incluyeron 13 ensayos clínicos, lo que supuso una

población total de 91.140 participantes. Los autores mostraron un aumento del 9% del riesgo de aparición de diabetes en los pacientes que recibieron estatinas. La OR fue 1,09; [IC 95%: 1,02–1,17], con cierta heterogeneidad en los estudios. Los dos ensayos con un mayor

- riesgo fueron JUPITER con rosuvastatina 20 mg y PROSPER con pravastatina 40 mg. Por otro lado, entre los ensayos clínicos aleatorizados, tanto WOSCOPS (pravastatina 40 mg) como GISSI PREVENZIONE (pravastatina 20 mg) disminuían el riesgo de diabetes. La meta-regresión mostró la edad de los pacientes como factor asociado a mayor riesgo, sin que otros factores como el índice de masa corporal o el porcentaje de reducción de LDL tuvieran repercusión [23].
- En 2011, Mills y colaboradores [24], realizaron un gran meta-análisis que incluyó todos los ensayos clínicos con estatinas llevados a cabo hasta entonces (76 ensayos y 170.255 pacientes). Su objetivo era identificar la eficacia y la seguridad de las estatinas en pacientes con enfermedades cardiovasculares. Los resultados confirmaron que las estatinas son eficaces frente a enfermedades cardiovasculares con un RR 0,90; [IC 95%: 0,86-0,94]. Sin embargo, también se observó que existían algunos efectos adversos, entre los que destaca el riesgo al desarrollo de diabetes en los pacientes con un OR de 1,09; [IC 95%: 1,02-1,17] [24].
 - Ese mismo año se publicó un tercer meta-análisis de interés. Se trata del llevado a cabo por Preiss y colaboradores [25] y cuyo objetivo era comparar el potencial diabetogénico de las estatinas a dosis intensivas respecto al de las dosis moderadas de estos fármacos. De igual modo comparó la capacidad de ambas estrategias para reducir los eventos cardiovasculares. Este trabajo concluyó que existe un mayor riesgo de aparición de diabetes (OR = 1,12; [IC 95%: 1,04 - 1,22]) en la terapia intensiva versus la terapia a dosis moderada de estatinas. Por el contrario, existió una menor proporción de eventos cardiovasculares en la terapia intensiva (OR = 0,84; [IC 95%: 0,75 - 0,94]).
 - Con el objetivo de identificar si el sexo de los pacientes era un factor determinante en la incidencia de aparición de diabetes de los pacientes en tratamiento con estatinas, Goodarzi y colaboradores realizaron en 2013 una meta-regresión de los datos de 13 ensayos clínicos. Estos investigadores mostraron como existía una asociación significativa entre el porcentaje de mujeres participantes en cada ensayo y el riesgo de diabetes [26].
 - Zhou y colaboradores, publicaron en 2013 un meta-análisis con el objetivo de mostrar si existe un deterioro en el control glucémico causado por la terapia con estatinas [27]. Se incluyeron un total de 3.232 participantes, pero con un seguimiento con un rango muy diferente entre ellos, de entre 4 semanas y 4 años. El resultado global no mostró un riesgo significativo de peor control glucémico por causa de las estatinas. La diferencia ponderada en las medias de HbA1c fue de 0,04%; [IC 95%: -0,08 - -0,16]. Sin embargo, cuando las estatinas se individualizaron, se encontraron resultados con un aumento de la HbA1c con atorvastatina (0,20%; [IC 95%: 0,08-0,31]) y una disminución y por tanto mejora en tratamiento con simvastatina (-0,26%, [IC 95%: -0,48 - -0,04]) [27].
 - Un objetivo similar, conocer si el tratamiento con estatinas dificultaba el control glucémico en pacientes diabéticos, fue el del meta-análisis de Erqou y colaboradores publicado en 2014 [28]. Este trabajo, tan solo incluyó los datos de 9 ensayos clínicos y encontró que la HbA1c media de los participantes en los ensayos fue mayor en aquellos asignados al grupo en tratamiento con estatinas, con un aumento del 0,12% [IC 95%: 0,04-0,20] [28].
 - En 2015, Rius y colaboradores [29], publicaron una revisión y análisis sobre las diferencias de las estatinas respecto a su diabetogenicidad. Como resultado concluyeron que existía un aumento del riesgo de diabetes asociado a una mayor dosis y duración del tratamiento. Sin embargo, la pitavastatina resultó disminuir el riesgo de aparición de esta patología [20].
 - En 2016 se publicaron dos meta-análisis de interés para el objetivo de este trabajo. En el primero de ellos, se estudió de qué manera está relacionada una variación en el control glucémico con el uso de estatinas de alta potencia reductora de LDL. Este trabajo mostró la HbA1c aumentaba de media 0,10% en el grupo de terapia con estatinas para una reducción intensiva de LDL; mientras que, en el conjunto de ensayos clínicos revisados con cualquier estatinas, el aumento era 0,07% y significativamente menor que en las de alta potencia [30].

- El segundo meta-análisis de interés encontrado en el 2016, incluyó 29 ensayos clínicos y 1.663.039 pacientes, e intentaban buscar datos que confirmaran el riesgo de producción de diabetes por estatinas además de identificar las diferencias entre los fármacos del grupo. Los resultados asocian un mayor peligro de desarrollo de diabetes a la utilización de atorvastatina 80 mg (OR 1,12; [IC 95%: 1,05–1,21]), seguida en segundo lugar de la rosuvastatina (OR: 1,17; [IC 95%: 1,02–1,35]), siendo ambas consideradas de alta potencia. Por el otro extremo, concluyen que pitavastatina, incluso consigue un menor riesgo de aparición de diabetes (OR: 0,74; [IC 95%: 0,31–1,77]) [31].
- En 2017, Wang y colaboradores procuraron identificar si la disminución del LDL-colesterol podría ser un buen indicador del riesgo de aparición de diabetes [32]. Realizaron un meta-análisis que englobó 14 ensayos clínicos. Fueron estudiados 95.102 pacientes no diabéticos, distribuyéndose según el descenso obtenido de LDL. En el grupo de mayor cantidad de pacientes, la reducción se encontró entre un 10-20%. El número de pacientes fue disminuyendo conforme la reducción de colesterol era mayor. 10-20% > 20-30% > 30-40% > 40-50%. Hubo ensayos clínicos donde las estatinas no lograron la reducción LDL objetivo, (menor de 100 mg/dL, o reducción de LDL como mínimo del 30%), quedando finalmente 8 ensayos para el meta-análisis con un total de 60.287 pacientes, de los cuales 4.559 desarrollaron diabetes, con un riesgo de incidencia de diabetes del 11% (OR = 1,11; [IC 95%: 1,03–1,20]). Al separar en subgrupos, se comprobó que con una estatina de intensidad moderada (donde la reducción del colesterol se encuentra en 30-40%), los nuevos casos de diabetes aumentaban en un 13% (OR = 1,13; [IC 95%: 1,01–1,26]) y se situaba en un 29% (OR= 1,29; [IC 95%: 1,13–1,47]) si la reducción era de LDL de un 40-50%. Sin embargo, con aquellas estatinas donde la disminución de LDL menor del 20%, el peligro de diabetes no era significativo. (OR = 1,07; [IC 95%: 0,93–1,22]). Concluyen los autores, que a partir de reducciones de LDL del 30%, sería conveniente valorar la glucemia en los pacientes para detectar la aparición de diabetes [32].
- Por otro lado, Cui y colaboradores en 2018, realizan un meta-análisis, con un total de 23 ensayos clínicos de una duración no inferior a 12 semanas [33]. A diferencia del realizado por Wang et al. [32], se centraron en ensayos que incluyeron pacientes diabéticos en tratamiento con estatinas, ya que su objetivo era conocer si el tratamiento con estatinas dificultaba el control glucémico. Para dar una conclusión se apoyaron en los valores obtenidos de HbA1c y glucosa plasmática en ayunas (GPA). Las diferencias estándar de la media (DME) de la HbA1c aumentaron en comparación con el placebo. (DME: 0,11; [IC95%: 0,01-0,21]). Sin embargo, en los ensayos con pitavastatina, a diferencia del resto, se obtuvo una disminución significativa de Hb1Ac. Por otro lado, el aumento de la glucosa en ayunas fue lo suficientemente heterogéneo como para no poder afirmar que sea un indicador de que las estatinas influyan en el control glucémico. (DME: 0,04; [IC 95%: -0,07-0,16]). A excepción de pitavastatina, que parece disminuirla significativamente en relación al placebo. (DME: -0,55; [IC 95%: -1,08 - -0,02]) [33].
- Ya en 2019, se lleva a cabo otro meta-análisis que incorporó 15 estudios observacionales y 23 ensayos clínicos que no incluyeran pacientes en prevención secundaria. Entre los criterios de inclusión de los ensayos se encontraban: un seguimiento mínimo de un año, pacientes con una edad mayor a 30 años y con un mínimo del 50% de ellos sin enfermedades cardiovasculares. En los estudios observacionales, los pacientes estudiados tenían una edad inferior, 57.4 años vs 63.6 años de los ensayos clínicos aleatorizados. Este meta-análisis concluye que existe un aumento de la incidencia de diabetes tanto en los ensayos clínicos (RR = 1,11 [IC 95%: 1,00–1,22]), como en los estudios observacionales (RR = 1,55 [IC 95%: 1,39–1,74]), teniendo estos últimos un porcentaje de riesgo mayor. Este riesgo aumentaba cuando la población era más joven y cuando la cantidad de LDL basal era menor [34].
- Por último, también en 2019, Hammad y colaboradores, llevan a cabo un meta-análisis que incluye 12 ensayos clínicos aleatorizados y 184 estudios observacionales con un gran

tamaño de muestra (2.752.990 pacientes) [35]. En los resultados de los ensayos clínicos se documentó un aumento del riesgo de diabetes (RR: 1,03; [IC 95%: 0,89-1,19]), aunque hubo controversias en la pravastatina, que al contrario que el resto, disminuía el riesgo de diabetes. Sin embargo, este meta-análisis no incluyó ningún estudio con pitavastatina, la otra molécula cuyos resultados había incluso mostrado cierto efecto protector frente al desarrollo de diabetes y un mejor control glucémico en los individuos ya diabéticos. En uno de los estudios observacionales se concluyó que las estatinas de mayor intensidad producían mayores casos de diabetes. Finalmente, el meta-análisis afirma que las variaciones de aumento de la HbA1c son relativamente bajas, destacando a la atorvastatina con un crecimiento mayor [35].

Discusión

Mecanismos de aparición de diabetes

Como muestran los datos aportados, existe un mayor riesgo de aparición de diabetes tipo 2 en los pacientes que son tratados con estatinas (con diferencias entre los distintos fármacos del grupo). Sin embargo, el mecanismo por el cual consiguen este efecto no está completamente definido. En 2015, un meta-análisis de 43 estudios genéticos con un total de 223.463 pacientes, mostró que al disminuir la actividad de la enzima HMG-CoA reductasa (objetivo farmacológico de las estatinas), el riesgo a desarrollar diabetes aumentaba. (OR 1,12: [95% IC: 1,06–1,18]) [36]. Este resultado es importante debido a que la reducción de la HMG-CoA reductasa es el principal efecto buscado con las estatinas. Por tanto, el riesgo de diabetes es un efecto adverso que no podría ser aminorado si se mantiene la efectividad del fármaco.

Existen datos que concluyen que las estatinas podrían contribuir a empeorar la resistencia a la insulina [37]. Atorvastatina fue capaz de impedir la diferenciación de fibroblastos 3T3-L1 a adipocitos y redujo la expresión del gen SLC2A4 que codifica el transportador de glucosa GLUT4 [38]. Como consecuencia de la menor expresión de GLUT4 en tejido muscular y adiposo, se produce una resistencia a la acción de la insulina [39].

Pero además de esta menor expresión de GLUT4, hay datos que muestran que las estatinas podrían tener otros efectos como el bloqueo de los canales de calcio en las células beta. Al disminuir la HMG-CoA reductasa, la cantidad de mevalonato también disminuye, y como consecuencia, la de isoprenoides. Esto hace que se bloqueen los canales de calcio en las células beta y por lo tanto se produzca una menor secreción de insulina. De la misma forma, al disminuir la cantidad de este metabolito, la cantidad de glucosa por parte de los adipocitos, también estará disminuida [40]. Tampoco se puede descartar que un retraso en la producción de ATP en las células beta del páncreas causado por las estatinas, pueda reducir la producción de insulina [41].

Factores que favorecen la aparición de diabetes

Una de los aspectos más interesantes del estudio de esta posible reacción adversa de las estatinas, es el conocimiento de los factores que favorecen su aparición. Estos factores pueden estar relacionados con el paciente (edad, sexo, índice de masa corporal o IMC...) o con el medicamento (dosis, molécula, pauta posológica...). A lo largo de la revisión ya se han mencionado algunos de los factores identificados en los meta-análisis, pero a continuación se resumirán los aspectos confirmados hasta el momento y los que todavía son objeto de debate.

Entre los factores propios del paciente que pueden favorecer la aparición de diabetes consecuencia del tratamiento con estatinas, destaca en primer lugar la edad de los pacientes. Según el meta-análisis realizado por Sattar y colaboradores [23], en personas mayores de 60 años, la probabilidad de tener una enfermedad cardiovascular es mayor y por tanto, el riesgo de diabetes asociado a estatinas se ve incrementado exponencialmente. Otro meta-análisis destaca que el riesgo aumentó cuando el IMC era elevado (personas con sobrepeso u obesidad), en prediabéticos, enfermedad renal crónica y población con alto riesgo cardiovascular, ya que, dentro de la población de prevención secundaria, donde están incluidos algunos supervivientes de enfermedades cardiovasculares, el riesgo de estos aumentaba en 5 o 6 veces en comparación con personas sanas de la misma edad [35]. Sin embargo, otros dos trabajos [23, 27], concluyen

que tanto el IMC como la cantidad de LDL basal no influyen de manera significativa en la aparición de diabetes. Por el contrario, la asociación entre el sexo femenino y la aparición de diabetes sí queda demostrada en la meta-regresión publicada en 2013 por Goodarzi y colaboradores [26].

Si bien las características del paciente tienen una repercusión en el diagnóstico de diabetes, parece bastante claro que el efecto no es igual de probable para todas las estatinas. Dos trabajos han comparado el riesgo (calculado como "hazard ratio", HR) para diferentes moléculas del grupo.

Un trabajo observacional publicado en 2013 [42], atribuye a las estatinas hidrófilas, pravastatina, fluvastatina y rosuvastatina, menor riesgo de producción de diabetes. Por el contrario, los pacientes tratados con simvastatina y atorvastatina, más lipófilas, presentaban un mayor riesgo de aparición de diabetes. Si bien otros trabajos confirman la menor diabetogenicidad de pravastatina y fluvastatina [29], rosuvastatina se muestra como una de las estatinas de mayor potencial diabetogénico en diferentes análisis [29, 31]. Pitavastatina, la estatina de más reciente introducción, no presenta una asociación con la aparición de diabetes, e incluso, algunos estudios le atribuyen un efecto protector [20].

Otro factor que influye en el desarrollo de diabetes, es la dosis de estatina empleada. El efecto parece ser dosis-dependiente, arrojando

los siguientes valores de riesgo expresado como HR y tomando como referencia para el valor 1 el riesgo de las dosis bajas: HR dosis altas, 1,30 (IC 95%: 1,20 – 1,40) y HR dosis moderadas, 1,22 (IC 95%: 1,19 – 1,26) [29].

Un concepto más útil, y que engloba la dosis y la molécula, es el de estatinas de alta, media y baja potencia y que se relaciona con la capacidad para reducir el LDL. También se ha calculado el riesgo diabetogénico en estos grupos tomando como referencia pravastatina. La tabla 2 muestra los resultados calculados por Rius y colaboradores [29] y que ponen de manifiesto como la terapia intensiva (con atorvastatina o rosuvastatina a dosis altas), si bien es más efectiva en la reducción de LDL, también presenta una mayor probabilidad de generar diabetes en los pacientes que reciben el tratamiento.

Importancia clínica

Muchos de los pacientes que presentan un alto riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, presentan otros factores de riesgo cardiovascular, entre los que destacan las altas concentraciones de LDL y colesterol total. Por tanto, es frecuente que los pacientes que más ventajas pueden obtener del tratamiento con estatinas, sean también los que mayor riesgo de desarrollo de esta reacción adversa presentan.

En 2014, un conjunto de autores, desarrollaron una guía clínica para el abordaje de estos pacientes [43]. Estos autores, señalan que, sobre todo, el peso de la reducción del riesgo cardiovascular

Tabla 2. Clasificación de las estatinas según su potencia y potencial diabetogénico calculado [29] (HR, Hazard Ratio)..

Potencia	Reducción LDL	Estatina, dosis	HR diabetes
Baja	< 30%	Lovastatina 20 mg Pitavastatina 1 mg Fluvastatina 20-40 mg Simvastatina 10 mg Pravastatina 10-20 mg	0,97 (IC 95%: 0,87 – 1,09)
Moderada	30 – 50 %	Atorvastatina 10-20 mg Rosuvastatina 5-10 mg Lovastatina 40 mg Pitavastatina 2 mg Fluvastatina 40-80 mg Simvastatina 20-40 mg Pravastatina 40-80 mg	1,11 (IC 95%: 1,04 – 1,18)
Alta	> 50%	Atorvastatina 40-80 mg Rosuvastatina 20-40 mg	1,22 (IC 95%: 1,15 – 1,29)

y la reducción de la mortalidad en prevención secundaria, logrados por las estatinas, superan como beneficios al riesgo de desarrollar diabetes. Por lo que, el balance beneficio-riesgo se considera positivo, sobre todo en individuos con alto riesgo cardiovascular. Para reducir el riesgo de aparición de diabetes, sugieren que se debería valorar al paciente antes de iniciar la terapia con estatinas (para lo que sugieren emplear el test de FINDRISK [44]), mostrar al paciente cuales son los riesgos e iniciar una acción educativa con el objetivo de reforzar su capacidad de reducir dicho riesgo mediante cambios en sus hábitos de vida. Asimismo, los autores sugieren que los pacientes en tratamiento con estatinas y con un alto riesgo de diabetes, deben monitorizar con frecuencia sus valores de HbA1c y tener un apoyo intensivo para modificar sus hábitos de vida. Los pacientes que desarrollen diabetes, deben mantener el tratamiento con estatinas [43].

Conclusiones

Los diferentes estudios revisados muestran que en general, existe un riesgo de desarrollo de diabetes tipo 2, que dependiendo de diferentes factores los estudios sitúan como máximo entre el 10 y 14%. En estas mismas condiciones, las estatinas presentan un balance beneficio – riesgo positivo por conseguir una importante reducción de la mortalidad por causa cardiovascular.

La terapia intensiva con atorvastatina y rosuvastatina es la que en más estudios presenta un mayor riesgo. Pravastatina, pitavastatina y fluvastatina presentan menor riesgo de diabetes. Además, el sexo femenino y una mayor edad de los pacientes, son factores que pueden favorecer la acción diabetogénica.

Se propone evaluar el riesgo de diabetes de los pacientes antes la prescripción de estatinas y reforzar el cambio de hábitos dietéticos y de vida para prevenir la aparición de diabetes y mejorar la efectividad de las estatinas, sin tener que emplear las dosis máximas.

Referencias bibliográficas

1. Mazón P. Del concepto de estatinas de alta potencia a los efectos extralipídicos de las Estatinas. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2015;15(A):22-7. doi: 10.1016/S1131-3587(15)70121-4
2. Farrall D. Managing Diabetic Dyslipidemia: Aggressive Approach. *J Am Osteopath Assoc.* 2009;109(1):S2-S7.
3. Pintó X, Formiga F. Hipercolesterolemia. Las estatinas, el riesgo de diabetes y el tratamiento de la en la población anciana. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2012;47(6):243. doi: 10.1016/j.regg.2012.05.005
4. Hatanaka T. Clinical pharmacokinetics of pravastatin: mechanisms of pharmacokinetic events. *Clin Pharmacokinet.* 2000;39(6):397-412. doi: 10.2165/00003088-200039060-00002
5. Saito Y. Pitavastatin: an overview. *Atheroscler Suppl.* 2011;12(3):271-6. doi: 10.1016/S1567-5688(11)70886-8
6. Olsson AG, McTaggart F, Raza A. Rosuvastatin: a highly effective new HMG-CoA reductase inhibitor. *Cardiovasc Drug Rev.* 2002;20(4):303-28. doi: 10.1111/j.1527-3466.2002.tb00099.x.
7. Wensel TM, Waldrop BA, Wensel B. Pitavastatin: a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Ann Pharmacother.* 2010;44(3):507-14. doi: 10.1345/aph.1M624.
8. Lekuona I. ¿Cómo seleccionar la estatina? ¿Son todas iguales? Tratamiento individualizado de pacientes de alto riesgo en las guías europeas y norteamericana. *SEC Monogr.* 2014;2(1):9-18.
9. Fernández D. Factores de elección de estatinas para los algoritmos de prescripción. *Rev O.F.I.L.* 2014;24(2):115-30.
10. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic effects of statins on cardiovascular system. *Circ Res.* 2017;120(1):229-43. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308537
11. Fleitas, A. Current trends of the use of statins for dyslipidemias and other extra lipid effects. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc.* 2017;18(2):178-91.

12. Suazo J, Rigotti A. Riesgo de diabetes mellitus tipo 2 asociado al uso de estatinas: evidencias y posibles mecanismos. *Rev Méd Chile*. 2014;142(2):222-8. doi: 10.4067/S0034-98872014000200011
13. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195-207. doi: 10.1056/NEJMoa0807646
14. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2248-61. doi: 10.1056/NEJMoa0706201.
15. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1623-30. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11600-X
16. Keech A, Colquhoun D, Best J, Kirby A, Simes RJ, Hunt D, Hague W, Beller E, Arulchelvam M, Baker J, Tonkin A; LIPID Study Group. 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. DOI: 10.2337/diacare.26.10.2713
17. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, Isles C, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ, Shepherd J, Gaw A. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2001;103:357-62. doi: 10.1161/01.cir.103.3.357
18. GISSI Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico). Results of the low-dose (20 mg) pravastatin GISSI Prevenzione trial in 4271 patients with recent myocardial infarction: do stopped trials contribute to overall knowledge? *Ital Heart J*. 2000;1:810-20.
19. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9374):2005-16. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13636-7.
20. Yamazaki T, Kishimoto J, Ito C, Noda M, Odawara M, Terauchi Y, Shiba T, Kitazato H, Iwamoto Y, Akanuma Y, Kadowaki T. Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance (the J-PREDICT study): rationale, study design, and clinical characteristics of 1269 patients. *Diabetol Int*. 2011;2:134-40. doi: 10.1007/s13340-011-0032-0
21. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-58. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12948-0.
22. 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;32:1924-9. doi: 10.2337/dc09-0738
23. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61965-6.
24. Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, Eyawo O, Guyatt G, Berwanger O, Briel M. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170 255 patients from 76 randomized trials. *QJ Med*. 2011;104:109-24. doi: 10.1093/qjmed/hcq165
25. Preiss D, Seshasai SRK, 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. doi: 10.1001/jama.2011.860.
26. Goodarzi M, Li X, Krauss R, Rotter J, Chen Y. Relationship of sex to diabetes risk in statin trials. *Diabetes Care*. 2013;36:100-1. doi: 10.2337/dc13-0490
27. Zhou Y, Yuan Y, Cai RR, Huang Y, Xia WQ, Yang Y, Wang P, Wei Q, Wang SH. Statin therapy on

- glycaemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14:1575-84. doi: 10.1517/14656566.2013.810210
28. Erqou S, Lee CC, Adler AI. Statins and glycaemic control in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2014;57:2444-52. doi 10.1007/s00125-014-3374-x
 29. Rius J, Millán J, Pedro-Botet J, Pintó X. La diabetogenicidad de las estatinas. ¿Son todas iguales? Estado de la cuestión. *Clin Invest Arterioscl.* 2015;27(3):148-58. doi: 10.1016/j.arteri.2015.02.001
 30. Cai R, Yuan Y, Sun J, Xia W, Huang R, Tian S, Dong X, Shen Y, Wang S. Statins worsen glycaemic control of T2DM in target LDL-c level and LDL-c reduction dependent manners: a meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;14:1839-49. doi: 10.1080/14656566.2016.1220539
 31. Thakker D, Nair S, Pagada A, Jamdade V, Malik A. Statin use and the risk of developing diabetes: a network meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25(10):1131-49. doi: 10.1002/pds.4020
 32. Wang S, Cai R, Yuan Y, Varghese Z, Moorhead J, Ruan XJ. Association between reductions in low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy and the risk of new-onset diabetes: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7:39982. doi: 10.1038/srep39982.
 33. Cui J, Zhou R, Han S, Wang T, Wang L, Xie X. Statin therapy on glycaemic control in type 2 diabetic patients: A network meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2018;43(4):556-70.
 34. Engeda J, Stackhouse A, White M, Lund JL, Keyserling TC, Avery CL. Evidence of heterogeneity in statin-associated type 2 diabetes mellitus risk: A meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;151:96-105. doi: 10.1016/j.diabres.2019.04.005.
 35. Hammad MA, Abdo MS, Mashaly AM, Sulaiman SA, Alghamdi S, Mangi AA, Noor DA. The statins effects on HbA1c control among diabetic patients: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and clinical trials. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(4):2557-64. doi: 10.1016/j.dsx.2019.07.005
 36. Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and body-weight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet.* 2015;385(9965):351-61. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61183-1.
 37. Suazo J, Rigotti A. Riesgo de diabetes mellitus tipo 2 asociado al uso de estatinas: evidencias y posibles mecanismos. *Rev Méd Chile.* 2014;142(2):222-8. doi: 10.4067/S0034-98872014000200011
 38. Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I, Matsuoka H, Ishibashi S, Yada T. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control. *Diabetologia.* 2006;49(8):1881-92. doi: 10.1007/s00125-006-0269-5.
 39. Sun B, Zhong Z, Wang F et al. Atorvastatin impaired glucose metabolism in C2C12 cells partly via inhibiting cholesterol-dependent glucose transporter 4 translocation. *Biochem Pharmacol.* 2018;150:108-19. doi: 10.1016/j.bcp.2018.01.021.
 40. Sasaki J, Iwashita M, Kono S. Statins: beneficial or adverse for glucose metabolism. *J Atheroscler Thromb.* 2006;13:123-9. doi: 10.5551/jat.13.123.
 41. Han KH. Functional Implications of HMG-CoA Reductase Inhibition on Glucose Metabolism. *Korean Circ J.* 2018;48(11):951-63. doi: 10.4070/kcj.2018.0307
 42. Danaei G, García L, Cantero O, Hernán M. Statins and Risk of Diabetes: An analysis of electronic medical records to evaluate possible bias due to differential survival. *Diabetes Care.* 2013;36(5):1236-40. doi: 10.2337/dc12-1756.
 43. Sattar NA, Ginsberg H, Ray K et al. The use of statins in people at risk of developing diabetes mellitus: Evidence and guidance for clinical practice. *Atherosclerosis Supp.* 2014;15:1-15. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.001.
 44. Schwarz PEH, Li J, Lindstrom J, Tuomilehto J. Tools for predicting the risk of type 2 diabetes in daily practice. *Horm Metab Res.* 2009;41(2):86-97. doi: 10.1055/s-0028-1087203.

Este trabajo debe ser citado como:

Hidalgo-Luque EM, Álvarez de Sotomayor M. Estatinas y riesgo de diabetes tipo 2: resumen de las evidencias clínicas y factores que podrían favorecer la incidencia. *Rev Esp Cien Farm.* 2020;1(2):183-95.