



## EDITORIAL

## Las estatinas, el riesgo de diabetes y el tratamiento de la hipercolesterolemia en la población anciana

### Statins, diabetes risk and the treatment of hypercholesterolemia in elderly people

Xavier Pintó<sup>a,\*</sup> y Francesc Formiga<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, España

<sup>b</sup> Unidad de Geriatria, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, España

Las estatinas son los fármacos que más han contribuido a la prevención de los enfermedades cardiovasculares en la población mundial<sup>1</sup> y su uso sigue aumentando día a día, sobre todo en las personas de edad media o avanzada<sup>2</sup>. Estos fármacos pueden disminuir el c-LDL por encima del 50% y 20 años después de su comercialización, siguen siendo los más eficaces para tratar la hipercolesterolemia. Las estatinas disminuyen además la concentración de triglicéridos plasmáticos y, aunque en menor grado, aumentan el c-HDL<sup>3</sup>. Numerosos estudios experimentales han demostrado que las estatinas tienen además otros efectos no relacionados con el metabolismo lipídico, los denominados *efectos pleiotrópicos*, que en su mayoría pueden ser protectores frente a la arteriosclerosis<sup>4</sup>. Entre ellos, cabe destacar sus acciones antiinflamatoria, antioxidante y antitrombótica. Sin embargo, no todos los efectos de las estatinas pueden considerarse favorables, ya que al tratarse de fármacos que inhiben la cadena de síntesis de colesterol en su inicio, su acción repercute sobre distintas rutas bioquímicas, cuyos efectos fisiológicos son muy diversos. Así, en los últimos años se ha observado que el uso de las estatinas se asocia a un modesto incremento en el riesgo de diabetes<sup>5</sup>. No se trata de datos procedentes de estudios diseñados expresamente para evaluar dicho efecto, sino de análisis *post hoc* y de metaanálisis de ensayos clínicos que permiten generar hipótesis, más que establecer conceptos clínicos. Sin embargo, la homogeneidad de los resultados observados en los metaanálisis sugiere que se trata de un efecto tangible, el cual es además apoyado por los datos de los estudios experimentales. Se ha observado que las estatinas inhiben los transportadores de la glucosa en las células beta pancreáticas, enlentecen la producción de ATP, inhiben la secreción de insulina dependiente de los canales del calcio e incrementan la apoptosis de las células beta. Así, es plausible desde el punto de vista fisiopatológico, que las estatinas se relacionen con el riesgo de diabetes, el cual podría ser más acusado en los ancianos, debido a la pérdida de células beta dependiente de la edad<sup>6</sup>. De hecho, se ha observado que la edad es el factor más claramente asociado al riesgo de diabetes durante

el tratamiento con estatinas<sup>2,5,7</sup>. Podemos aceptar, por tanto, aún sin abandonar del todo el terreno de la hipótesis, que las estatinas pueden favorecer la aparición de la diabetes y que este problema es más manifiesto en las personas mayores. En este contexto, deberíamos preguntarnos en qué medida este efecto negativo sobre el metabolismo de la glucosa disminuye el beneficio de estos fármacos en prevención cardiovascular. En este sentido, en un análisis de casi 350.000 pacientes se observó que el cambio en la concentración de glucosa atribuible a las estatinas era de solo 2 mg/dL (incremento de 7 mg/dL y 5 mg/dL en los pacientes que los utilizaban y en los que no, respectivamente)<sup>8</sup>, lo cual parece de escasa relevancia clínica. En el mismo sentido, a partir de los datos del *Cholesterol Treatment Trialist Collaboration* (CTT) se deduce que sería necesario tratar con estatinas a 255 pacientes durante 4 años para provocar un caso de diabetes<sup>9</sup>, mientras que ello se asociaría a la prevención de 9 casos de enfermedad cardiovascular; es decir la razón riesgo/beneficio sería de 1/9. Puede concluirse, por tanto, que el riesgo de diabetes asociado al uso de las estatinas no contrarresta el beneficio que estas aportan en prevención cardiovascular. Otra cuestión destacable es que la población diabética se beneficia por igual del efecto preventivo cardiovascular de las estatinas que la población no diabética<sup>10</sup>, igual que se benefician los pacientes con glucosa basal alterada y en situación de riesgo de desarrollar una diabetes en el futuro<sup>11</sup>. Otra cuestión de interés consiste en las diferencias que podrían existir entre las distintas estatinas en cuanto a su efecto diabetógeno, ya que entre las 7 estatinas actualmente comercializadas en nuestro país existen diferencias en su origen natural o sintético, su grado de hidrofilia y lipofilia, su potencia, su vida media y sus vías de metabolización que podrían condicionar diferencias en sus efectos pleiotrópicos. En este sentido, se ha planteado que las estatinas más potentes a dosis altas podrían provocar una mayor alteración que las de menor potencia, igual que las estatinas más lipofílicas en comparación con las más hidrofílicas. En el estudio Prove-It Timi 22 se observó un mayor riesgo de presentar una HBA1c >6% en los pacientes coronarios tratados con la dosis máxima de una estatina lipofílica de alta potencia, la atorvastatina, que los tratados con una estatina hidrofílica de menor potencia, la pravastatina<sup>12</sup>. También se ha planteado que la pitavastatina, una estatina potente con un bajo grado de lipofilia, no tendría un efecto

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [xpinto@bellvitgehospital.cat](mailto:xpinto@bellvitgehospital.cat) (X. Pintó).

negativo sobre el metabolismo de la glucosa<sup>13</sup>. Sin embargo, los datos de los metaanálisis realizados no han incluido los estudios llevados a cabo con dicha estatina y la conclusión de ellos es que a pesar de las notables diferencias metodológicas, no se observa una clara heterogeneidad en los resultados de los mismos, lo cual podría sugerir que la incidencia de diabetes es debida a un efecto de clase<sup>5,14</sup>. Con todo, no se puede descartar que al agrupar los datos de los estudios realizados con las distintas estatinas se enmascaren las diferencias entre ellas. Se trata, en definitiva, de una cuestión no resuelta. Otro aspecto también de interés es conocer los factores que pueden determinar un mayor riesgo de desarrollar una diabetes durante el tratamiento con estatinas. Como se ha comentado, la edad es el factor más importante, lo cual ha de ser motivo de precaución en la población anciana. En el análisis de metarregresión realizado a partir de los datos del principal metaanálisis de los efectos diabéticos de las estatinas, solo la edad se relacionó con un mayor riesgo atribuible de diabetes, mientras que el peso o el grado de descenso del c-LDL no se relacionaron<sup>5</sup>. Curiosamente, en el estudio *Women's Health Initiative* (WHI), con un seguimiento equivalente a más de un millón de años-mujer, las mujeres posmenopáusicas con un índice de masa corporal menor de 25 kg/m<sup>2</sup> al inicio tenían un mayor riesgo de diabetes que las de IMC superiores a este valor<sup>2</sup>. En este estudio, destaca que las mujeres de raza asiática también tenían un mayor riesgo, lo cual es acorde con la conocida mayor susceptibilidad a la diabetes de las personas de origen asiático.

En definitiva, el uso de estatinas se asocia a un aumento moderado del riesgo de diabetes que es más acusado en los ancianos. Este efecto es de magnitud muy inferior a su efecto beneficioso en prevención cardiovascular y en la disminución de la mortalidad global, y no ha de cambiar los criterios actuales para el tratamiento de la hipercolesterolemia. Sin embargo, lo hemos de tener en cuenta a la hora de prescribir estos fármacos a las personas de mayor edad, en particular, en los ancianos con un riesgo cardiovascular bajo o moderado, población en la que el cociente riesgo/beneficio más difícilmente justificaría su uso. Además, los ancianos son más susceptibles a la toxicidad muscular por estatinas que se manifiesta con debilidad o molestias musculares, unos síntomas que

deterioran la calidad de vida y que por ser difíciles de valorar pueden pasar desapercibidos durante largo tiempo.

## Bibliografía

1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
2. Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, Olendzki BC, Sepavich DM, Wactawski-Wende J, et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med*. 2012;172:144-52.
3. Ballantyne CM, Pazzucconi F, Pinto X, Reckless JP, Stein E, McKenney J, et al. Efficacy and tolerability of fluvastatin extended-release delivery system: a pooled analysis. *Clinical Therapeutics*. 2001;23:177-92.
4. Pintó X, Ros E, Álvarez-Sala Walther LA, Valderrama Rojas M, Millán Núñez-Cortés J, et al. Estatinas: farmacología y efectos pleiotrópicos. Barcelona: Scientific Communication Management, S.L.; 2005.
5. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375:735-42.
6. Preiss D, Sattar N. Statins and the risk of new-onset diabetes: a review of recent evidence. *Curr Opin Lipidol*. 2011;22:460-6.
7. 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.
8. Sukhija R, Prayaga S, Marashdeh M, Bursac Z, Kakar P, Bansal D, et al. Effects of statins on fasting plasma glucose in diabetic and nondiabetic patients. *J Investig Med*. 2009;57:495-9.
9. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2008;371:2084. *Lancet* 2005;366:1358.
10. Cholesterol Treatment Trialist Collaboration (CTT). Disponible en: <http://www.ctsu.ox.ac.uk/projects/ctt> [consultado 2 Abr 2012].
11. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto Jr AM, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-207.
12. Sabatine MS, Wiviott SD, Morrow DA, McCabe CH, Canon CP. High dose atorvastatin associated with worse glycemic control: A PROVE-IT TIMI 22 substudy (Abstract). *Circulation*. 2004;110:S834.
13. Díaz Rodríguez A, Serrano Cumplido A, Fierro González D, en representación del Grupo de Lípidos de SEMERGEN. Pitavastatina: una nueva alternativa en el tratamiento de la dislipemia. *Clin Invest Arterioscl*. 2012;24:30-9.
14. Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM*. 2011;104:109-24.