



CURSO DE MEDICINA

BEATRIZ CARVALHO PATENTE

**INTENSIDADE DO TRATAMENTO COM ESTATINAS E HIPERGLICEMIA:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

SALVADOR

2024

Beatriz Carvalho Patente

**INTENSIDADE DO TRATAMENTO COM ESTATINAS E GLICEMIA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Graduação em Medicina da Escola
Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito
para aprovação no quarto ano do curso de Medicina.

Orientadora: Marília Menezes Gusmão

SAVADOR

2024

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família e amigos que estiveram comigo nesta jornada. Com ênfase aos meus pais e irmãos, que foram essenciais para a conclusão do meu sonho de cursar medicina. Um sonho sonhado sozinho, não é um sonho de verdade. Posso seguramente dizer que não sonhei sozinha em nenhum momento. Ao meu pai, que se esforçou muito para que eu seguisse a carreira que eu queria, que fez das tripas coração para que eu estivesse aqui hoje. À minha mãe, que sempre colocou meus pés no chão quando necessário e me acolheu na mesma medida. À minha irmã, primeira a saber da minha aprovação no vestibular, que me acolheu em sua casa e fez morada na minha história à sua maneira. Ao meu irmão, que mesmo distante, se fez presente na concretização do meu sonho desde o dia 1.

AGRADECIMENTO

Gostaria de agradecer aos meus amigos, à minha orientadora, Marília, e à professora, Constança, por toda paciência, resiliência e parceria que empregaram comigo para que tudo ocorresse da melhor maneira possível.

RESUMO

Introdução: O uso de estatinas é amplamente reconhecido pela sua eficácia na redução dos níveis de colesterol de baixa densidade (LDL-c) e na prevenção de eventos cardiovasculares. No entanto, estudos sugerem que essas medicações podem estar associadas a um aumento nos níveis de glicose sanguínea, levando a preocupações sobre o possível desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2. **Objetivos:** Esse estudo teve como objetivo investigar a relação entre a intensidade do tratamento com estatinas e o aumento da glicemia. **Métodos:** A metodologia adotada foi uma revisão sistemática, seguindo as diretrizes do PRISMA. A busca de estudos foi realizada em bases como PubMed e SciELO, utilizando descritores específicos. Como critérios de inclusão, estudos com adultos a partir de 18 anos, que utilizaram estatinas e tiveram seus níveis de glicose medidos após o uso do medicamento. Os tipos de estudos incluídos abrangem ensaios clínicos, coortes, estudos transversais e de caso-controle. Como critérios de exclusão, foram excluídos estudos observacionais, relatos de caso, protocolos, comentários, cartas e editoriais, além de revisões e metanálises. Estudos incompletos ou inacessíveis também foram descartados, assim como aqueles que não avaliaram a glicemia, não especificaram o tipo ou dose de estatina usada, ou envolveram testes in vitro, em animais ou com menores de 18 anos. Pesquisas em que a intervenção não foi exclusivamente com estatinas, ou que incluíram poucas amostras ($n < 100$), também foram excluídas. Foram identificados, assim, 4712 estudos, em que na etapa de triagem foram eleitos 52, e, por fim, foram incluídos 4 no estudo. Os dados foram extraídos e analisados de forma pareada, com a qualidade metodológica avaliada por ferramentas como o ROB 2.0. **Resultados:** Os resultados indicam uma relação dose-dependente, na qual as estatinas de alta potência, como atorvastatina 80 mg e rosuvastatina 20 mg, foram associadas a um aumento significativo nos níveis de glicose e hemoglobina glicada. Embora as estatinas sejam fundamentais na prevenção de doenças cardiovasculares, o potencial aumento dos níveis glicêmicos deve ser considerado, especialmente em pacientes com risco elevado de desenvolver diabetes tipo 2. Conclui-se que a escolha da intensidade da estatina deve ser individualizada e acompanhada de monitoramento glicêmico.

Palavras-chave: Estatina; Inibidores de HMG-CoA redutase; dislipidemia; diabetes de início recente; NOD; glicemia

ABSTRACT

Introduction: The use of statins is widely recognized for their effectiveness in reducing low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels and preventing cardiovascular events. However, studies suggest that these medications may be associated with an increase in blood glucose levels, raising concerns about the potential development of type 2 diabetes mellitus.

Objectives: This study aimed to investigate the relationship between the intensity of statin treatment and the increase in blood glucose levels. **Methods:** The methodology adopted was a systematic review, following PRISMA guidelines. Studies were searched in databases such as PubMed and SciELO using specific descriptors. Inclusion criteria were studies involving adults aged 18 and over who used statins and had their blood glucose levels measured after medication use. The types of studies included covered clinical trials, cohort studies, cross-sectional studies, and case-control studies. Exclusion criteria ruled out observational studies, case reports, protocols, comments, letters, editorials, as well as reviews and meta-analyses. Incomplete or inaccessible studies were also excluded, as were those that did not measure blood glucose, did not specify the type or dose of statin used, or involved in vitro tests, animal studies, or patients under 18 years old. Studies where the intervention was not exclusively with statins or that included small sample sizes ($n < 100$) were also excluded. A total of 4712 studies were identified, with 52 selected in the screening stage, and 4 were ultimately included in the study. Data were extracted and analyzed in pairs, with methodological quality assessed using tools like ROB 2.0.

Results: The results indicate a dose-dependent relationship, where high-potency statins, such as atorvastatin 80 mg and rosuvastatin 20 mg, were associated with a significant increase in glucose and glycated hemoglobin levels. Although statins are essential in preventing cardiovascular diseases, the potential increase in glycemic levels should be considered, especially in patients at high risk of developing type 2 diabetes. It is concluded that the choice of statin intensity should be individualized and accompanied by glycemic monitoring.

Keywords: Statin; HMG-CoA reductase inhibitors; dyslipidemia; new-onset diabetes; NOD; blood glucose

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	9
AGRADECIMENTO.....	10
RESUMO.....	11
ABSTRACT	12
1 INTRODUÇÃO	7
2 OBJETIVOS.....	9
1.1 OBJETIVO PRIMÁRIO	9
2.1 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	9
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	10
4 METODOLOGIA	13
4.1 DESENHO DO ESTUDO	13
4.2 ESTRATÉGIAS DE BUSCA	13
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	13
4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	14
4.5 VARIÁVEIS	14
4.6 SELEÇÃO DOS ESTUDOS	14
4.7 EXTRAÇÃO DOS DADOS.....	14
4.8 SÍNTESE DOS ESTUDOS	15
4.9 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS E RISCO DE VIÉS	15
5 RESULTADOS.....	16
6 DISCUSSÃO.....	26
7 CONCLUSÃO OU CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	28
REFERÊNCIAS	29

1 INTRODUÇÃO

A dislipidemia, caracterizada por alterações nos níveis séricos de lipídios, aparece como um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCVs), que representam uma das principais causas de morbidade e mortalidade em âmbito mundial. No contexto da saúde pública, a compreensão das implicações clínicas e epidemiológicas da dislipidemia desempenha um papel crucial na prevenção e manejo das DCVs.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), as DCVs são responsáveis por aproximadamente 31% das mortes globais anuais (1). Dentre as DCVs, a aterosclerose, uma condição multifatorial caracterizada pela formação de placas de ateroma nas paredes arteriais, desempenha um papel central. A aterosclerose é uma doença crônica e inflamatória originada de fatores diversos, em resposta à agressão do endotélio vascular, principalmente a camada íntima de artérias de médio a grande calibre. Tal modificação do endotélio promove o aumento da permeabilidade da camada íntima dos vasos às lipoproteínas presentes no plasma, favorecendo a retenção dessas no espaço subendotelial. Dessa maneira, a aterosclerose é precipitada pelo acúmulo de lipídios, principalmente o colesterol de baixa densidade (LDL-c), favorecendo a ocorrência de DCVs. (2)

A prevalência da dislipidemia varia amplamente em diferentes populações e regiões geográficas, sendo influenciada por fatores genéticos, ambientais, demográficos e comportamentais. No contexto brasileiro, a Sociedade Brasileira de Cardiologia tem dedicado esforços significativos na análise e divulgação de dados epidemiológicos relacionados à dislipidemia. Estudos nacionais têm ressaltado a crescente prevalência da condição, associada ao processo de transição epidemiológica e às mudanças no estilo de vida da população.

Dado o contexto, o uso de estatinas para o controle da dislipidemia por meio da redução do LDL-c tem sido o mais efetivo atualmente, principalmente no que tange a proteção contra eventos cardiovasculares.(2) Porém, estudos têm sugerido uma associação entre o uso prolongado de estatinas e o aumento dos níveis de glicose no sangue, o que levou a preocupações sobre seu impacto no desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).(3) Além disso, novas evidências sugerem que essa relação pode variar entre diferentes potências de estatinas.

Dada a relevância clínica e a controvérsia subjacente ao potencial efeito hiperglicemiante das estatinas no tratamento da dislipidemia, este estudo tem como objetivo investigar de forma sistemática e comparativa os efeitos hiperglicemiantes diretamente

associados ao uso de estatinas de baixa, média e alta potência. A análise dos dados disponíveis na literatura permitirá uma avaliação abrangente dos riscos e benefícios das diferentes classes de estatinas no contexto do risco metabólico, contribuindo para uma tomada de decisão clínica informada.

2 OBJETIVOS

1.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Verificar a hipótese de que a potência da estatina está associada à ocorrência de modificação da glicemia.

2.1 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Verificar a prevalência de comorbidades entre pacientes usuários de estatinas de baixa intensidade, média e alta intensidade.
- Fazer análise de alterações glicêmicas de pacientes em uso de estatinas.
- Comparar o aumento da glicemia em relação a potência da estatina usada.

3 REVISÃO DE LITERATURA

DISLIPIDEMIA, USO DAS ESTATINAS, POTÊNCIAS E POSOLOGIAS

A dislipidemia é uma condição caracterizada por alterações nos níveis séricos de lipídios, sendo reconhecida como fator definidor para doenças cardiovasculares. Níveis elevados de colesterol de baixa densidade (LDL) e baixos níveis de colesterol de alta densidade (HDL) contribuem para a formação de placas ateroscleróticas, aumentando o risco cardiovascular. (4)

Os inibidores de HMG-CoA redutase – classe das estatinas – agem inibindo a síntese de colesterol endógeno. Estudos clínicos destacam a eficácia das estatinas no tratamento da dislipidemia, principalmente na redução de LDL e prevenção de eventos cardiovasculares. (5) Estudos evidenciaram a redução da mortalidade e do RCV em pacientes com doença coronariana tratados com sinvastatina, e, além da eficácia das estatinas, foram demonstradas efeitos benéficos em pacientes pós Infarto Agudo do Miocárdio. (6,7)

A definição de potência de estatina utilizada será com base na classe e dose do medicamento, sendo que as de baixa potência são as que reduzem os níveis séricos de LDL em menos de 30%, as de média intensidade são as que reduzem os níveis séricos de LDL em cerca de 30% – 50% e as de alta intensidade aquelas que reduzem os níveis de LDL no sangue em mais de 50%. (8)

Além da redução dos níveis de LDL, as estatinas apresentam efeitos independentes, como propriedades anti-inflamatórias e na estabilização de placas ateroscleróticas. (9) Porém, tais medicamentos podem apresentar alguns efeitos adversos, como mialgia, elevação de enzimas hepáticas e efeitos na glicemia. (10)

RELAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR E AUMENTO DA GLICEMIA

A relação entre o Risco Cardiovascular (RCV) e o aumento da glicemia é crucial para a compreensão entre a relação entre Diabetes Mellitus e doenças cardiovasculares. Estudo epidemiológicos dos anos 1990 demonstraram uma clara correlação entre os níveis elevados de glicemia de jejum e o risco aumentado de doenças cardiovasculares em uma população de pacientes diabéticos tipo 2.(11) Posteriormente, já nos anos 2000, essas descobertas foram reforçadas por investigações mais amplas que enfatizaram a associação entre hiperglicemia e eventos cardiovasculares como Infarto Agudo do Miocárdio ou Síndromes Coronarianas. (12)

Além disso, estudos de intervenção, como ACCORD (13) e ADVANCE (14), observaram os efeitos do controle glicêmico intensivo na redução do RCV em pacientes diabéticos, sendo que nessas também foram ressaltadas a importância de manter os níveis glicêmicos sob controle para prevenir complicações cardiovasculares.

A patogênese contida nessa associação envolve diversos mecanismos, incluindo inflamação crônica, estresse oxidativo e disfunção endotelial. Sendo que, tais mecanismos foram examinados e os efeitos da hiperglicemia na geração de espécies reativas de oxigênio e na sua contribuição para a aterosclerose foram descritos. (15)

Nesse sentido, a gestão eficaz da glicose, atrelada à abordagens preventivas, aparece como uma importante componente na redução de desfechos cardiovasculares em pacientes diabéticos.

PREVALÊNCIA DO USO DE ESTATINAS POR DIABÉTICOS

O gerenciamento eficaz do perfil lipídico torna-se fundamental para reduzir os riscos cardiovasculares associados ao diabetes e as estatinas desempenham um papel proeminente nesse contexto.

Estudos epidemiológicos indicam uma prevalência significativa do uso de estatinas em diabéticos, refletindo as diretrizes de tratamento clínico que destacam a importância do controle lipídico devido ao alto risco dessa população. Pela íntima e bidirecional relação entre diabetes e doenças cardiovasculares faz com que o uso de inibidores de HMG-CoA redutase sejam prescritas com certa frequência como medida protetiva e terapêutica(16), sendo que além da prevenção primária, estudos demonstraram os benefícios das estatinas na prevenção secundária em pacientes com diabetes, reduzindo eventos cardiovasculares adversos. (17)

FISIOPATOLOGIA DA HIPERGLICEMIA NA VIGÊNCIA DO USO DAS ESTATINAS

A relação entre o uso de inibidores de HMG-CoA redutase e a ocorrência de hiperglicemia tem instigado pesquisas para elucidar os mecanismos em que esse evento ocorre. Apesar dos benefícios das estatinas na redução do colesterol e na prevenção de eventos cardiovasculares, evidências têm mostrado um possível aumento dos níveis de glicose associados ao uso dessa classe medicamentosa.

Um dos mecanismos propostos é a inibição da coenzima Q10 (CoQ10) pelas estatinas. A CoQ10 desempenha um papel crucial na produção de energia nas mitocôndrias e na função

das células beta pancreáticas, responsáveis pela secreção de insulina. A diminuição da CoQ10 pode comprometer a função das células beta, resultando em uma secreção reduzida de insulina e, conseqüentemente, hiperglicemia. (18)

Além disso, estudos indicam que estatinas podem influenciar negativamente a ativação da proteína quinase B, uma via de sinalização essencial para captação de glicose pelas células. A inibição dessa via pode levar à resistência à insulina, contribuindo para o desenvolvimento de hiperglicemia. (19)

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO

A metodologia que foi utilizada é de revisão sistemática, cujo modelo seguido é baseado nos Guidelines do PRISMA. Foi realizada a comparação dos estudos que apresentem os níveis glicêmicos em pacientes que fazem uso de estatinas de baixa, média e alta potência e que apresentam comorbidades associadas. Para o presente estudo, foram consideradas como estatinas de alta intensidade a atorvastatina 40-80mg/dia, rosuvostatina 20-40 mg/dia e Sinvastatina 80 mg, de média intensidade a atorvastatina 10-20 mg, fluvastatina 80 mg/ dia, lovastatina 40-80 mg, pitavastatina 1-4 mg/dia, pravastatina 40-80 mg/dia, rosuvostatina 5-10 mg e sinvastatina 20-40 mg/dia e, por fim, como baixa intensidade a fluvastatina 20-40 mg/dia, lovastatina 20 mg/dia, pravastatina 10-20 mg/dia e sinvastatina 10mg/dia.

4.2 ESTRATÉGIAS DE BUSCA

A busca foi realizada nas bases de dados plataformas MEDLINE/PubMed, The Cochrane Library Online, EMBASE e SciELO. Os termos usados na busca foram determinados a partir de uma pesquisa na plataforma DECS (<https://decs.bvsalud.org/>), tendo como base as palavras presentes na estratégia PICO da pergunta da revisão sistemática (P: Adultos, I/E: Estatinas; C: dose da estatina; O: glicemia). De modo a obter uma estratégia de busca de alta sensibilidade foram utilizados apenas os termos referentes a intervenção/exposição (estatinas) e o desfecho (glicemia). O resultado para cada termo na plataforma DECS contém a sua tradução para o inglês, espanhol e francês, além de termos alternativos. Os descritores e sinônimos para a exposição (estatina) são conectados entre si pelo operador booleano OU/OR. Os descritores e sinônimos para o desfecho (glicemia) são, também, conectados entre si pelo operador booleano OU/OR. A estratégia de busca final foi composta pela união das partes referentes a exposição e ao desfecho, unidos pelo operador E/AND. A depender da base de dados que foi utilizada, foi possível estabelecer limites relacionados ao tipo de estudo e se a busca foi realizada por palavras contidas no texto de título e abstract. Não foram utilizados limites relacionados ao idioma, sendo contratado um tradutor caso um estudo relevante em idiomas não dominados pelos pesquisadores seja obtido pela busca. O início da aplicação da estratégia de busca foi em janeiro de 2024. Não foi utilizado período temporal predeterminado para a publicação dos estudos.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos os estudos cujo perfil epidemiológico seja adultos com idade maior ou igual a 18 anos, que foram expostos ao uso de estatinas e que tenha sido verificado os níveis

glicêmicos posteriormente ao uso da medicação. Foram incluídos ensaios clínicos, coortes, estudos de corte transversal e caso controle.

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os estudos observacionais, relatos de caso, protocolos de pesquisa, comentários, cartas e editoriais, além de outras revisões e metanálises, e, também, estudos que estejam incompletos e/ou inacessíveis. Também foram excluídos estudos em que não foi aferida a glicemia ou não foi especificado o tipo, assim como a dose, de estatina usada, estudos in vitro ou em animais e estudos que envolvem pacientes com idade menor que 18 anos. Também foram excluídos os estudos que a intervenção aplicada não era estatina ou apresentava apenas uma intensidade de estatina ou incluía outras drogas associadas à essa. Foram excluídos também estudos que tinham espaço amostral insuficiente ($n < 100$).

4.5 VARIÁVEIS

As variáveis utilizadas foram: ano da publicação, local do estudo, tamanho amostral, idade média dos participantes dos estudos, prevalência dos sexos, nome e a dose da estatina mencionada, além da intensidade, tempo de uso da estatina, prevalência de comorbidades, e variação da glicemia ou novo diagnóstico de diabetes.

(Comorbidades: Hipertensão Arterial Sistêmica, Síndrome Coronariana Aguda, Doença Arterial Coronariana Aguda, Doença Arterial Coronariana Crônica, Doença Arterial Obstrutiva Periférica, Acidente Vascular Encefálico, Doença Renal Crônica, Obesidade e Esteatohepatite Não-Alcólica).

4.6 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Os estudos resultantes foram exportados para o gerenciador de referências Mendeley (www.mendeley.com) onde foram excluídos os resultados duplicados. Posteriormente esses estudos foram exportados para uma planilha no Microsoft Excel, onde foram triados através da leitura do título e abstract por dois pesquisadores, aplicando os critérios de inclusão e exclusão. As discordâncias nessa etapa foram discutidas entre os pesquisadores a fim de obter um consenso. Nessa primeira leitura, caso não tenha sido detectado critérios de exclusão, os estudos foram incluídos para leitura do artigo na íntegra, e os critérios serão novamente aplicados por dois pesquisadores. Os estudos que, ao final das etapas de seleção, corresponderam aos critérios de elegibilidade propostos serão incluídos na revisão sistemática.

4.7 EXTRAÇÃO DOS DADOS

Os dados dos estudos incluídos na revisão foram extraídos de forma pareada, através da leitura do artigo na íntegra e serão adicionados a uma planilha do Microsoft Excel. Foi feita a coleta dos dados referentes ao tipo de estudo, características da amostra, como a presença de comorbidades e tamanho amostral, idade média e gênero da amostra de pacientes, referentes a exposição, ou seja o tipo de estatina e dose, sendo classificada em relação a sua potência, o método de aferição do desfecho e como foi obtido o dado no estudo, qual tempo mínimo e médio de uso da estatina e a mensuração da glicemia, se no mesmo estudo houve algum grupo de comparação (placebo ou pacientes sem uso de estatina). No caso de divergência entre os dados coletados pelos pesquisadores, um terceiro pesquisador foi consultado.

4.8 SÍNTESE DOS ESTUDOS

Esta revisão sistemática analisou os estudos existentes sobre a possível associação entre a potência das estatinas e o aumento da glicemia. A revisão aborda metodologias, resultados e conclusões de pesquisas relevantes, buscando proporcionar uma compreensão aprofundada sobre a interação entre esses fatores e sua implicação clínica. Foram utilizados recursos gráficos de comparação entre as variáveis, como tabelas.

4.9 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS E RISCO DE VIÉS

Dependendo do tipo de estudo foram aplicadas ferramentas específicas para a avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés. Para os estudos do tipo ensaio clínico randomizado a ferramenta utilizada foi o ROB 2.0 (20) e para o estudo de intervenção sem randomização o ROBINS-I(21).

5 RESULTADOS

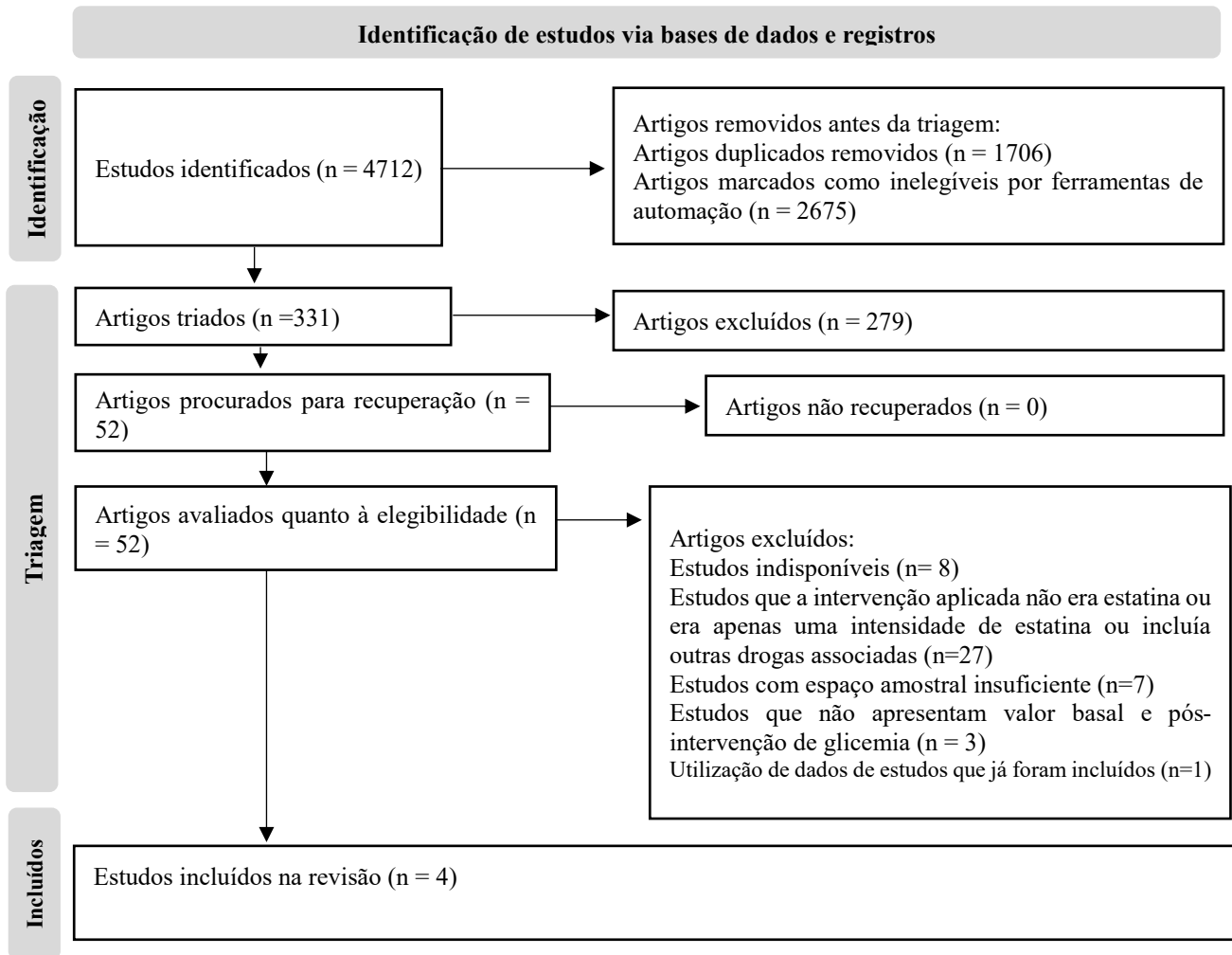
Em consonância com o uso do Guideline PRISMA, o fluxograma 1 representa o processo de escolha dos estudos a serem incluídos nesta revisão. Na identificação dos estudos, utilizando a metodologia anteriormente descrita, foram encontrados, inicialmente, 4.712 estudos.

Desses, antes da etapa de triagem, foram removidos 1706 estudos duplicados e 2675 foram considerados inelegíveis de acordo com ferramentas de automação, ou seja, foram inseridos no software (22), ferramenta que utiliza inteligência artificial para auxiliar na triagem de grandes bancos de dados de artigos, ordenando os arquivos mais relevantes ao tema. Para isso foi realizado um treinamento inicial do modelo através de uma triagem manual realizada pelo pesquisador, que fez a leitura do título e abstract de 10 registros e os categorizou como “relevante” ou “irrelevante”. Baseado nesse treinamento inicial, o algoritmo utilizado pelo software oferece para avaliação prioritariamente os abstracts que sejam mais semelhantes ao grupo já categorizado como relevante. Foi iniciada então a revisão manual por um pesquisador, na sequência recomendada pelo algoritmo, cada abstract é lido pelo pesquisador que os categoriza em “relevante” ou “irrelevante”. Os critérios usados pelo pesquisador para essa triagem inicial foi considerar como “irrelevantes” os estudos onde ficasse claro pela leitura do título e abstract que a intervenção ou exposição dos pacientes não fosse uma estatina (caso a pesquisa tivesse todos os grupos comparativos usando estatinas de mesma potência, ela não foi considerada como intervenção pesquisada no estudo) e que alguma variável relacionada a glicemia não estivesse presente no desfecho (podendo ser glicemia de jejum e/ou hemoglobina glicada). Também foram considerados irrelevantes os de prevalência em uma única amostra. Em caso de dúvidas o estudo era selecionado como relevante, permitindo que seja avaliado na próxima etapa. O critério de parada de revisão dos registros foi uma sequência mínima de 100 registros categorizados como irrelevantes. A triagem dos registros foi encerrada após a categorização de 1738 registros (57%), dos quais 331 foram classificados como relevantes.

Desses, foram lidos os títulos e abstracts para aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Ao final, foram excluídos 279 estudos e não foram recuperados nenhum dos estudos anteriores. Nesse sentido, 52 passaram para a revisão manual dos artigos na íntegra, para ser avaliada a elegibilidade e posterior inclusão. Desses, 8 artigos não estavam disponíveis na íntegra, 27 eram estudos em que a intervenção aplicada não era estatina ou era apenas uma intensidade de estatina ou incluía outras drogas associadas, 7 tinham o espaço amostral insuficiente ($n \leq 100$) e 3 não apresentavam valores basais e pós-intervenção de glicemia de

jejum e/ou hemoglobina glicada, impedindo o cálculo da variação glicêmica. Portanto, foram elegíveis, assim, 4 estudos que foram incluídos na presente revisão sistemática.

Fluxograma 1.



Com o espaço amostral ($n = 4$) triado e incluído, foram selecionadas variáveis de interesse características dos estudos, apresentadas na Tabela 1. Inicialmente, foram atribuídos número de identificação para os estudos incluídos que vão do número 1 ao número 4. Na primeira variável, ano, foram encontrados trabalhos dos anos de 2010, 2013 e 2016, de números de identificação 2, 1, 3 e 4, respectivamente. Posteriormente, foi relatado o local, representados na tabela com o país de origem do estudo. Nesses apareceram os países: Estados Unidos da América, Holanda, Noruega, Escócia, Austrália, Coreia do Sul e Japão. Outra variável levada em consideração foi o N amostral dos estudos, sendo que estudos com $n \leq 100$ foram excluídos, foi obtido um espaço amostral total de 35.070 pacientes quando somados os 4 estudos incluídos na presente revisão, sendo 15.056 no de número de identificação 1, 213 no número 2, 202 no número 3 e 190 no número 4.

Por conseguinte, também foi analisado e adicionado à Tabela 1 a média de idade dos participantes dos estudos selecionados, junto ao desvio padrão. O número de identificação 1, por exemplo, teve como média de idade 61,1 anos, com desvio padrão de 9,2, de número 2, 57 anos, com desvio padrão de 10,8 e o número 3 apresentou média de 64,6 anos, com desvio padrão de 9,5. Finalizando, o número 4 apresentou média de 57 anos e desvio padrão de 7,5.

A última variável considerada para a característica dos estudos foi a prevalência dos sexos, em porcentagem, encontrada nos artigos incluídos. De maneira geral, a porcentagem de pacientes do sexo masculino foi maior do que do sexo feminino, porém, analisando estudo a estudo, foi observado no estudo 1 a prevalência de 81,9% de homens e 18,2% de mulheres; no estudo 2, uma prevalência de 50,2% homens e 49,8% mulheres; no 3 37,4% do sexo masculino e 62,6% do sexo feminino e, finalizando, o estudo 4 com prevalência entre os sexos iguais, de 50%.

Tabela 1. Variáveis de interesse dos artigos incluídos no estudo

Número de Identificação (ID)	Título do artigo	Ano	Local do estudo	N amostral	Idade *	Prevalência do sexo**	
						Masculino	Feminino
1	Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: Effect of baseline risk factors for diabetes(23)	2013	Estado Unidos da América; Holanda; Noruega	N = 15,056 (7595 TNT; 7461 IDEAL)	61.1 ± 9.2	81,9%	18,1%
2	Atorvastatin causes insulin resistance and increases ambient glycemia in hypercholesterolemic patients(24)	2010	Coreia do Sul; Estados Unidos da América	N = 213	57 ± 10,8	50.2%	49,8%
3	Effects of pravastatin and atorvastatin on HDL cholesterol and glucose metabolism in patients with dyslipidemia and glucose intolerance: the PRAT study(25)	2013	Japão	N = 202	64.6 ± 9.5	37.4%	62,6%
4	Rosuvastatin dose-dependently improves flow-mediated dilation, but reduces adiponectin levels and insulin sensitivity in hypercholesterolemic patients(26)	2016	Coreia do sul; Japão	N = 190	57 ± 7.5	50%	50%

* Média de idade em anos, em que ± significa o desvio padrão

** Prevalência em porcentagem

Em outro âmbito, foram analisadas, também, outras variáveis em cada estudo, que estão representadas na Tabela 2. Foram essas, nome e dose das estatinas comparadas, bem como a intensidade, tempo de uso da estatina, prevalência de comorbidades presentes, em porcentagem e a variação glicêmica representada em porcentagem.

No artigo com número de identificação número 1 (23), foram discutidos os desfechos e resultados de dois grandes estudos, o TNT (27) e o IDEAL (28). No primeiro, foram comparadas Atorvastatina (10mg) versus Atorvastatina (80mg), ou seja, média intensidade versus alta intensidade e, no segundo, foram comparadas Sinvastatina (20-40 mg) e atorvastatina (80mg), também média intensidade versus alta. O tempo em uso da terapia hipolipemiante no TNT (27) foi de 4,9 anos e, no IDEAL (28), esse tempo foi de 4,8 anos. No ID número 1, foram relatadas a prevalência de duas comorbidades: Hipertensão Arterial Sistêmica, com prevalência percentual de 53,7% dos participantes e Obesidade, com percentual de 27,3% dos participantes.

No ID 2 (24) da Tabela 2, foram comparadas Atorvastatina (10mg-20mg) versus Atorvastatina (40-80mg), ou seja, foram comparadas estatinas de média versus alta intensidade. O tempo de uso das estatinas foi de 2 meses, apresentando como comorbidades prevalentes nos pacientes: 84% com Hipertensão Arterial Sistêmica, 29% com Síndrome Coronariana Aguda, 36% com Doença Arterial Coronariana Aguda, 16% com Doença Arterial Obstrutiva Periférica, 9% com Acidente Vascular Encefálico, 8% com Doença Renal Crônica, 12% com Obesidade e 7% com Esteatohepatite Não-Alcólica.

No estudo com número de identificação 3 (25), foram comparadas Pravastatina (10mg) versus Atorvastatina (10mg), ou seja, foram comparadas estatinas de média versus baixa intensidade. O período de observação da terapia hipolipemiante foi de 12 meses e estavam presentes as seguintes prevalências de comorbidades: 73% tinham Hipertensão Arterial Sistêmica, 54% tinham Doença Arterial Coronariana Crônica, 7% tinham Acidente Vascular Encefálico, 15% tinham Doença Renal Crônica e 23% eram obesos.

No ID 4 (26) da tabela, a comparação ocorreu entre estatinas de média e alta intensidade, sendo feita a comparação entre Rosuvostatina (5-10mg) versus Rosuvostatina (20mg). O tempo de acompanhamento com a terapia hipolipemiante foi de 2 meses, e a prevalência de comorbidades apresentadas foram: 47% de Hipertensão Arterial Sistêmica, 5,5% de Síndrome Coronariana Aguda, 10,5% de Doença Arterial Coronariana Aguda, 13,5% de Doença Arterial Coronariana Crônica, 2,5% de Doença Arterial Obstrutiva Periférica, 7,5% de Acidente

Vascular Encefálico, 10,5% de Doença Renal Crônica, 22,5% de Obesidade e 5% de Esteatohepatite Não-Alcólica.

Por fim, na presente revisão, a última variável presente na tabela 2 refere-se aos desfechos relacionados à glicemia, ou seja, a variação glicêmica relatada ou a presença de New-Onset Diabetes (Diabetes de início recente). No estudo de número 1, a estatina de alta intensidade tiveram uma prevalência de 14,32% de New-Onset Diabetes, enquanto as de média intensidade tiveram um percentual de 11,86. Já no segundo estudo da tabela, o desfecho relacionado à glicemia foi o aumento da hemoglobina glicada (HbA1c), sendo que as estatinas de média intensidade aumentaram 2% (atorvastatina 10 mg) e 5% (atorvastatina 20 mg) e as de alta intensidade aumentaram 5% (atorvastatina 40 e 80 mg). Em continuidade, o estudo de número de identificação 3 e 4 tiveram como desfecho relacionado à glicemia um aumento médio percentual da HbA1c. No 3, foi encontrado os valores de 1,8% e 4,5%, nas estatinas de baixa e média potência, respectivamente. Já no 4 foram encontrados os seguintes valores de hemoglobina glicada: nas de média intensidade, de 5,88% para 6,02% nos que usaram rosuvostatina 5 mg (aumento percentual de 2,38% na HbA1c); de 5,88% para 5,99% (aumento percentual de 1,87% na HbA1c); e, na de alta intensidade, o valor foi de 5.84 para 5.99 (aumento percentual de 2,56% na HbA1c).

Tabela 2. Variáveis analisadas em cada estudo

Número de Identificação (ID)	Título do artigo	Nomes e doses das estatinas comparadas	Intensidade das estatinas comparadas	Tempo em uso da estatina	Prevalência de comorbidades presentes*	Desfecho relacionado à glicemia**
1	Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: Effect of baseline risk factors for diabetes(23)	Atorvastatina 10mg x Atorvastatina 80mg (TNT) Sinvastatina 20-40 x Atorvastatina 80mg (IDEAL)	Média x Alta	TNT = 4,9 anos IDEAL = 4,8 anos	1. HAS: 53.7% 2. Obesidade: 27.3%	Prevalência NOD: Alta intensidade = 14.32% Média intensidade = 11,86%
2	Atorvastatin causes insulin resistance and increases ambient glycemia in hypercholesterolemic patients(24)	Atorvastatina 10 mg x 20 mg x 40 mg x 80 mg	Média x Alta	2 meses	1. HAS: 84% 2. SCA: 29% 3.DACA: 36% 4. DACC: 32% 5. DAOP: 16% 6. AVE: 9% 7. DRC: 8% 8. Obesidade: 12% 9. EHNA: 7%	Aumento médio na HBA1c Média intensidade = 2-5% Alta intensidade = 5%

Tabela 2. Variáveis analisadas em cada estudo (Continuação)

Número de Identificação (ID)	Título do artigo	Nomes e doses das estatinas comparadas	Intensidade das estatinas comparadas	Tempo em uso da estatina	Prevalência de comorbidades presentes*	Desfecho relacionado à glicemia**
3	Effects of pravastatin and atorvastatin on HDL cholesterol and glucose metabolism in patients with dyslipidemia and glucose intolerance: the PRAT study(25)	Pravastatina 10 mg/dia x Atorvastatina 10 mg/dia	Baixa x Média	12 meses	1. HAS: 73% 2. DACC: 54% 3. AVE: 7% 4. DRC: 15% 5. Obesidade: 23%	Aumento médio percentual da HbA1c: Baixa intensidade = 1,8% Média intensidade = 4,5%
4	Rosuvastatin dose-dependently improves flow-mediated dilation, but reduces adiponectin levels and insulin sensitivity in hypercholesterolemic patients(26)	Rosuvastatina 5 mg, 10 mg e 20 mg	Média x Alta	2 meses	1. HAS: 47.5% 2. SCA: 5.5% 3. DACA: 10.5% 4. DACC: 13.5% 5. DAOP: 2.5% 6. AVE: 7.5% 7. DRC: 10.5% 8. Obesidade: 22.5% 9. EHNA: 5.0%	Aumento médio percentual da HbA1c: Média intensidade = 2,38% e 1,87% Alta intensidade = 2,56%

* Prevalência representada em porcentagem

NOD – New-Onset Diabetes (Diabetes de Início Recente)

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

SCA – Síndrome Coronariana Aguda

DACA - Doença Arterial Coronariana Aguda

DACC - Doença Arterial Coronariana Crônica

DAOP - Doença Arterial Obstrutiva Periférica

AVE - Acidente Vascular Encefálico

DRC – Doença Renal Crônica

EHNA - Esteatohepatite Não-Alcólica

A utilização da ferramenta ROB 2.0 (20) foi realizada com intuito de avaliar a qualidade metodológica e o risco de viés dos estudos incluídos, já que todos foram do tipo Ensaio Clínico Randomizado. A Tabela 3 representa os resultados obtidos com uso da ferramenta, sendo que são componentes da tabela: D1, representando o risco do processo de randomização; D2, risco de viés com relação aos desvios das intervenções pretendidas; D3, o risco por meio de dados de resultados ausentes; D4, o risco de viés da mensuração do resultado; e, por fim, D5, representando o risco quanto à seleção do resultado reportado. Também está presente uma coluna Geral, que representa a classificação do risco de viés com base nesses resultados isolados representado por D1, D2, D3, D4 e D5. Quando às cores, cada uma representa o que a ferramenta qualificou em cada parte apresentada. Em verde, há representação de baixo risco, em amarelo risco intermediário (algumas preocupações) e em vermelho alto risco de viés.

Na classificação Geral, o estudo de número de identificação 1, por exemplo, atingiu a marca de risco intermediário de viés, já os de ID 2 a 4 foram classificados no geral como alto risco de viés pela ferramenta ROB 2.0 (20).

Tabela 3. Resultado do uso da ferramenta de avaliação da qualidade metodológica dos estudos e risco de viés ROB 2.0 (20)

Número de identificação (ID)	Identificação do estudo	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
1	Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: Effect of baseline risk factors for diabetes (23)						
2	Atorvastatin causes insulin resistance and increases ambient glycemia in hypercholesterolemic patients (24)						
3	Effects of pravastatin and atorvastatin on HDL cholesterol and glucose metabolism in patients with dyslipidemia and glucose intolerance: the PRAT study (25)						
4	Rosuvastatin dose-dependently improves flow-mediated dilation, but reduces adiponectin levels and insulin sensitivity in hypercholesterolemic patients (26)						



Baixo risco



Algumas preocupações



Alto risco

D1 - Processo de randomização

D2 - Desvios das intervenções pretendidas

D3 - Dados de resultados ausentes

D4 - Mensuração do resultado

D5 - Seleção do resultado reportado

6 DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão sistemática revelaram uma associação entre o uso de estatinas e o aumento dos níveis de glicose no sangue, corroborando a hipótese inicial de um possível efeito hiperglicemiante dessas drogas. Estudos anteriores já sugeriam essa relação, mas os achados desta revisão reforçam a necessidade de considerar os potenciais riscos metabólicos ao prescrever estatinas, particularmente em pacientes com predisposição ao diabetes tipo 2.

Além do controle lipídico, as estatinas têm demonstrado efeitos adversos metabólicos que podem comprometer o manejo de pacientes com dislipidemia e risco metabólico aumentado. O aumento nos níveis de glicose observado nos estudos pode estar relacionado a mecanismos de resistência à insulina induzidos pelas estatinas. Em alguns estudos, foi levantada a hipótese de que as estatinas, especialmente em altas doses, afetam negativamente a função das células beta pancreáticas e inibem a ativação da proteína quinase B, uma via essencial para a captação de glicose pelas células. Essa disfunção metabólica pode culminar no desenvolvimento de hiperglicemia e, eventualmente, diabetes tipo 2.(29)

Um dos principais achados é a clara relação dose-dependente entre a potência das estatinas e o aumento da glicemia. Os estudos que compararam estatinas de baixa, média e alta intensidade revelaram que doses mais altas de estatinas, como atorvastatina 80 mg e rosuvastatina 20 mg, estão associadas a aumentos mais significativos nos níveis de glicose e HbA1c(23). No estudo com ID 1, por exemplo, há prevalência de 14,32% de diabetes de início recente nos pacientes que usaram atorvastatina 80 mg, comparado a 11,86% nos que usaram doses de atorvastatina de 10-20 mg ou sinvastatina 20-40 mg. Da mesma forma, no estudo de ID 4(26), o uso de rosuvastatina 20 mg foi associado a um aumento de 2,56% nos níveis de HbA1c, em contraste com um aumento de 1,87% nos pacientes que usaram rosuvastatina 5-10 mg.

A variação nos efeitos observados entre diferentes potências de estatinas, como atorvastatina e rosuvastatina (alta potência), sugere que a intensidade do tratamento pode desempenhar um papel significativo no desenvolvimento de hiperglicemia. No entanto, os mecanismos exatos por trás dessa relação ainda não são completamente compreendidos, e mais pesquisas são necessárias para elucidar as vias metabólicas envolvidas.(23)

Estes achados destacam a importância de uma abordagem individualizada na escolha do tratamento com estatinas, levando em consideração não apenas os benefícios cardiovasculares, mas também os possíveis efeitos adversos metabólicos. A monitorização regular dos níveis de

glicose em pacientes sob tratamento com estatinas é recomendada, especialmente para aqueles que utilizam doses mais elevadas ou que possuem outros fatores de risco para diabetes. (25)

Foi observado uma limitação relevante, que é a variação nos critérios de avaliação da glicemia entre os estudos, com alguns utilizando a glicemia de jejum e outros a hemoglobina glicada como principal desfecho, o que pode dificultar comparações diretas entre os resultados. Além disso, a heterogeneidade dos estudos incluídos, tanto em termos de desenho metodológico quanto de características populacionais, limita a generalização dos resultados. Adicionalmente, a maioria dos estudos avaliou os efeitos a curto e médio prazo, sendo necessária uma investigação mais aprofundada sobre os efeitos metabólicos das estatinas a longo prazo.

Ademais, a maioria dos estudos revisados apresentava baixo risco de viés, mas algumas preocupações metodológicas foram identificadas, como a ausência de randomização adequada em alguns casos e a falta de dados de acompanhamento a longo prazo. Além disso, pode ter havido viés de publicação, já que não foram incluídos estudos não publicados, podendo haver diferença no conteúdo da pesquisa.

7 CONCLUSÃO OU CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão sistemática aborda que há certa existência de uma relação entre o uso de estatinas, principalmente as de alta potência, e o aumento dos níveis de glicose no sangue. Embora as estatinas continuem sendo uma intervenção essencial na prevenção de eventos cardiovasculares, os resultados sugerem que os profissionais de saúde devem estar atentos aos riscos potenciais de hiperglicemia, especialmente em pacientes predispostos ao diabetes.

A decisão de iniciar ou continuar o tratamento com estatinas deve ser baseada em uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios, com uma atenção especial às particularidades de cada paciente. Futuras pesquisas com métodos mais robustos são necessárias para esclarecer completamente essa associação e para guiar recomendações clínicas mais específicas.

REFERÊNCIAS

1. Silva ML da, Andrade LG de. TRATAMENTOS PARA HIPERTENSÃO ARTERIAL EM ADULTOS. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação [Internet]. 2023 Apr 29 [cited 2023 Nov 3];9(4):1144–56. Available from: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/9305>
2. T XH, C IM, Neto R FJ, H AM, Z R V, C SA, et al. V Diretriz Brasileira De Dislipidemias e prevenção Da aterosclerose. [cited 2023 Nov 3]; Available from: www.arquivosonline.com.br
3. Vista do Uso de estatinas e o risco de Diabetes Mellitus tipo 2: Revisão Baseada na Evidência [Internet]. [cited 2023 Nov 3]. Available from: <https://rbmfc.org.br/rbmfc/article/view/1178/777>
4. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019 Jun 25;73(24):3168–209.
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. The Lancet [Internet]. 2008 Jan 12 [cited 2023 Nov 3];371(9607):117–25. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S014067360860104X/fulltext>
6. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040583> [Internet]. 2004 Apr 8 [cited 2023 Nov 3];350(15):1495–504. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa040583>
7. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). The Lancet [Internet]. 1994 Nov 19 [cited 2023 Nov 3];344(8934):1383–9. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673694905665/fulltext>

8. Bittner V. The New 2019 AHA/ACC Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation* [Internet]. 2020 Dec 22 [cited 2023 Nov 3];142(25):2402–4. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040625>
9. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nature Medicine* 2000 6:12 [Internet]. 2000 [cited 2023 Nov 3];6(12):1399–402. Available from: https://www.nature.com/articles/nm1200_1399
10. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients - The PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* [Internet]. 2005 Jan 31 [cited 2023 Nov 3];19(6):403–14. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10557-005-5686-z>
11. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* [Internet]. 1998 Jul 23 [cited 2023 Nov 3];339(4):229–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9673301/>
12. Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* [Internet]. 2010 [cited 2023 Nov 3];375(9733):2215–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20609967/>
13. WC C, GW E, RP B, DC G, RH G, JA C, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Apr 29 [cited 2023 Nov 3];362(17):1575–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20228401/>
14. Group TAC. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2008 Jun 12 [cited 2023 Nov 3];358(24):2560–72. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0802987>
15. Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, Quagliaro L, Piconi L, Bais B, et al. Evidence for an Independent and Cumulative Effect of Postprandial Hypertriglyceridemia and Hyperglycemia on Endothelial Dysfunction and Oxidative Stress Generation.

- Circulation [Internet]. 2002 Sep 3 [cited 2023 Nov 3];106(10):1211–8. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.cir.0000027569.76671.a8>
16. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2020 [cited 2023 Nov 4];141(9):E139–596. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31992061/>
 17. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): Multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2004 Aug 21 [cited 2023 Nov 4];364(9435):685–96. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673604168955/fulltext>
 18. Marcoff L, Thompson PD. The Role of Coenzyme Q10 in Statin-Associated Myopathy: A Systematic Review. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jun 12;49(23):2231–7.
 19. Zhou Q, Liao JK. Statins and Cardiovascular Diseases: From Cholesterol Lowering to Pleiotropy. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2009 Jan 30 [cited 2023 Nov 4];15(5):467. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19128885/>
 20. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. *BMJ*. 2019 [cited 2023 Nov 4]. p. 366:14898 RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. Available from: <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool>
 21. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. *BMJ*. 2016 [cited 2023 Nov 4]. p. 355; i4919 ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. Available from: <https://www.riskofbias.info/welcome/home/current-version-of-robins-i>
 22. van de Schoot R, de Bruin J, Schram R, Zahedi P, de Boer J, Weijdemans F, et al. An open source machine learning framework for efficient and transparent systematic reviews. *Nat Mach Intell*. 2021 Feb 1;3(2):125–33.
 23. Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, DeMicco DA, Kastelein JJP, Messig M, et al. Cardiovascular Event Reduction Versus New-Onset Diabetes During Atorvastatin Therapy: Effect of Baseline Risk Factors for Diabetes. *J Am Coll Cardiol* [Internet].

- 2013;61(2):148–52. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109712053089>
24. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Lee Y, Kim SJ, Shin EK. Atorvastatin Causes Insulin Resistance and Increases Ambient Glycemia in Hypercholesterolemic Patients. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2010;55(12):1209–16. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109710001865>
 25. Sasaki J, Otonari T, Uchida Y, Ikeda Y, Biro S, Kono S. Effects of Pravastatin and Atorvastatin on HDL Cholesterol and Glucose Metabolism in Patients with Dyslipidemia and Glucose Intolerance: The PRAT Study. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20(4):368–79.
 26. Koh KK, Oh PC, Sakuma I, Lee Y, Han SH, Shin EK. Rosuvastatin dose-dependently improves flow-mediated dilation, but reduces adiponectin levels and insulin sensitivity in hypercholesterolemic patients. *Int J Cardiol* [Internet]. 2016 Nov 15;223:488–93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.08.051>
 27. Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, McGowan MP, Wenger NK, Shear C. 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 Jan;93(2):154–8.
 28. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. Design and baseline characteristics of the Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering study. *Am J Cardiol*. 2004 Sep;94(6):720–4.
 29. Yada T, Nakata M, Shiraishi T, Kakei M. Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose-induced cytosolic Ca²⁺ signalling and insulin secretion due to blockade of L-type Ca²⁺ channels in rat islet β -cells. *Br J Pharmacol* [Internet]. 1999;126(5):1205–13. Available from: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1038/sj.bjp.0702397>