

Departamento de Nutrición,
Diabetes y Metabolismo y
Centro de Nutrición Molecular
y Enfermedades Crónicas,
Escuela de Medicina, Pontificia
Universidad Católica de Chile.
Santiago, Chile.

^aTecnólogo Médico, Doctor en
Ciencias Biomédicas.

Recibido el 5 de marzo de 2013,
aceptado el 7 de junio de 2013.

Correspondencia a:

Dr. José Suazo o Dr. Attilio Rigotti
Departamento de Nutrición,
Diabetes y Metabolismo.
Marcoleta #367, interior, 4to
do Piso.
Escuela de Medicina, Pontificia
Universidad Católica, Santiago,
Chile.
Teléfono 56-2-23543862.
jsuazo@med.puc.cl
arigotti@med.puc.cl.

Riesgo de diabetes mellitus tipo 2 asociado al uso de estatinas: evidencias y posibles mecanismos

JOSÉ SUAZO^a, ATTILIO RIGOTTI

Risk of type 2 diabetes mellitus associated with statin therapy: evidence and possible mechanisms

In the last decade, an increased number of new cases of type 2 diabetes mellitus (T2DM) among patients who use statins have been reported. The aim of the present review is to compile the most relevant information about the risk of T2DM associated with the use and dose of different statins, especially based on meta-analysis considering different studies worldwide. To explain this relationship, several studies have reported the effect of statins on insulin resistance in dyslipidemic non-diabetic patients, reporting different findings according to the types of statins. In addition, some reports -based on culture of β pancreatic cells- have evaluated the effect of these drugs in certain cellular events that are essential for insulin secretion. Clearly, further studies in humans are needed -applying more robust tests than those used up to date- in order to define more precisely the potential mechanisms explaining the higher incidence of T2DM among statin users.

(Rev Med Chile 2014; 142: 222-228)

Key words: Diabetes mellitus type 2; Hydroxymethylglutaryl - Co A Reductase inhibitors; Insulin resistance.

La primera droga desarrollada para inhibir competitivamente a la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-Co-A (HMG-CoA) reductasa, la lovastatina, comenzó a comercializarse en 1987¹. Desde ese momento, las estatinas, como se conoce genéricamente a este grupo de fármacos, se han convertido en uno de los medicamentos más prescritos y estudiados en el mundo entero². En las últimas décadas, una gran cantidad de estudios han evaluado la eficacia de las estatinas en la reducción de los niveles plasmáticos de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Dada la heterogeneidad de estos estudios, esta gran cantidad de datos se ha reanalizado en una serie de meta-análisis, que incluyen decenas de miles de individuos tratados con diferentes estatinas y en diferentes dosis, procedentes de diversas regiones

del mundo. Estos estudios concuerdan en que, en directa relación con la dosis administrada, las estatinas son efectivas en disminuir significativamente los niveles sanguíneos de cLDL. Este efecto hipolipemiente se asocia a su vez a una importante reducción tanto en el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares, como infarto agudo al miocardio y accidentes cerebro-vasculares isquémicos, como a la mortalidad por estos eventos cardiovasculares³⁻⁷.

Desde el punto de vista de su seguridad, las estatinas presentan una muy baja proporción de reacciones adversas. Entre los efectos colaterales más comunes, el uso de estatinas puede causar miopatías (dolor y/o debilidad muscular con o sin incremento de los niveles plasmáticos de creatina quinasa) en una frecuencia aproximada de 1 en

1.000-10.000 individuos tratados con dosis estándar de estatinas. Otra reacción adversa común es el aumento de los niveles plasmáticos de transaminasas hepáticas, que en general se registra en no más de 1% de los individuos tratados. Estos efectos colaterales dependen de la naturaleza química de la estatina (grado de hidrofobicidad), la dosis usada y la interacción con otros medicamentos^{8,9}.

A pesar de su eficacia y seguridad, en la última década se ha registrado un aumento de riesgo en la aparición de nuevos casos de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) asociado al uso de estatinas. La presente revisión tiene como objetivo recopilar la información disponible en la literatura en relación a este riesgo, su real relevancia clínica y los posibles mecanismos fisiológicos y moleculares que podrían explicarlo.

Estatinas y riesgo de nuevos casos de diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

Con el objetivo original de describir una posible asociación entre los niveles plasmáticos de lipoproteínas y el riesgo de desarrollar DM2, Freeman et al¹⁰ publicaron un estudio en que evaluaron el efecto de pravastatina en dicho riesgo. Para ello utilizaron la cohorte del *West of Scotland Coronary Prevention Study* (WOSCOPS), incluyendo a 5.974 varones (45-64 años) que en condiciones basales presentaban glicemia normal en ayunas. A estos individuos se les administró, aleatoriamente, pravastatina (40 mg/día) o un placebo, durante un lapso máximo de 5,5 años. En intervalos de 6 meses, se realizaron mediciones de glicemia en ayunas y se consideró que desarrollaron diabetes los individuos que presentaron al menos dos glicemias superiores a 126 mg/dL (7 mmol/L) durante el seguimiento. Además de este criterio, se consideró que la variación de una de ellas debía ser al menos de 36 mg/dL (2 mmol/L) sobre la glicemia registrada al inicio del estudio. Con estos criterios, 139 participantes desarrollaron DM2 durante el estudio, en donde el uso de pravastatina mostró un efecto protector contra la aparición de diabetes, con una disminución del riesgo de 30% ($p = 0,036$).

Desde la publicación de este estudio, se han registrado una serie de trabajos intentando replicar estos resultados en otras cohortes y con diferentes estatinas. Estos muestran resultados controversia-

les respecto al efecto de estas drogas en el riesgo de DM2. Por ejemplo, el estudio JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) incluyó a más de 17 mil mujeres y varones provenientes de 26 países, los que fueron tratados aleatoriamente con rosuvastatina (20 mg/día) o con un placebo, por un máximo de 5 años. Al finalizar el estudio, se reportó un número significativamente mayor de casos de diabetes entre el grupo que usó rosuvastatina versus el grupo tratado con placebo ($p = 0,01$)¹¹.

La discrepancia de resultados de una serie de estudios clínicos controlados han llevado a los investigadores a considerar reanalizar, en forma simultánea, los datos de varios de estos trabajos. Así, en el año 2008 se publicó un meta-análisis considerando cinco estudios aleatorios controlados, con un total de 39.791 participantes. El análisis global de estos datos indica que no se detectó un incremento significativo de nuevos casos de DM2 en el grupo tratado con estatinas versus el grupo placebo (riesgo relativo [RR] 1,03; intervalo de confianza, [IC] 95% 0,89-1,19). Al intentar separar el efecto específico de cada estatina, este estudio tampoco registró resultados significativos, aunque detectó una tendencia a que la pravastatina reduciría el riesgo de DM2, mientras que las otras estatinas lo incrementan. De hecho, excluyendo la pravastatina, el resultado global muestra un aumento del riesgo de DM2 para el resto de las estatinas (RR 1,14; IC 95% 1,02-1,28)¹². El siguiente año se publicó un nuevo meta-análisis que, incluyendo a seis estudios clínicos (57.593 participantes), reportó un incremento de 13% en el riesgo de desarrollar DM2 asociado a estatinas como simvastatina, rosuvastatina y atorvastatina (RR 1,13; IC 95% 1,03-1,24; $p = 0,007$) con un promedio de seguimiento de 3,9 años. Sin embargo, este resultado no consideró el estudio WOSCOPS, que al ser incluido en el análisis, determinó que el incremento en el riesgo no alcanzara significancia estadística (RR 1,06; CI 95% 0,93-1,23; $p = 0,38$)¹³. Posteriormente, en el año 2010 se reporta otro meta-análisis para 13 estudios aleatorios controlados (91.140 participantes). Este estudio detectó un incremento significativo del riesgo de desarrollar DM2 (RR 1,09; IC 95% 1,02-1,17; $p = 0,007$) asociado a estatinas como grupo farmacológico (incluyendo atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina, pravastatina y lovastatina) en un

promedio de cuatro años de tratamiento¹⁴. Si bien los estudios recién mencionados concluyen que el uso de estatinas determina un incremento real en el riesgo de desarrollar DM2, este riesgo sigue siendo menor en relación a los beneficios que presentan estos medicamentos disminuyendo los eventos cardiovasculares de origen isquémico-ateroesclerótico. Además, todos estos estudios comentan que el número menor de casos observados de DM2 asociado al uso de pravastatina versus placebo del estudio WOSCOPS sería explicado por la particularidad de los criterios utilizados para la definición de diabetes mellitus, lo que determinó una subestimación del número real de nuevos casos de DM2.

Además de evaluar la hipótesis respecto al uso de estatinas y el riesgo de DM2, también se ha considerado el posible efecto de la dosis de estatinas usada. Así, en el año 2011 se reportó un meta-análisis -incluyendo 5 estudios controlados (32.752 individuos)- que comparó dosis moderadas con dosis altas de estatinas (atorvastatina y simvastatina). Como resultado, este estudio detectó que, en un promedio de 4,9 años de tratamiento, las dosis altas de estatinas incrementan el riesgo de DM2 en 12% en comparación a dosis moderadas (OR 1,12; IC 95% 1,04-1,22). Sin embargo, la disminución de eventos cardiovasculares producida por el uso de dosis altas de estatinas fue mucho mayor que el riesgo de aparición de nuevos casos de diabetes¹⁵.

Las estatinas inducen resistencia a insulina en estudios clínicos

Con el objetivo de dilucidar el mecanismo que explicaría el efecto de las estatinas sobre la homeostasis de la glucosa, presentaremos los resultados de una serie de estudios sobre metabolismo glucídico enfocados en pacientes dislipidémicos no diabéticos. Estos trabajos muestran el efecto de las estatinas sobre la resistencia a insulina (RI) y otras variables metabólicas, tales como niveles plasmáticos de insulina, adipocinas y hemoglobina glicosilada.

En el año 2005, se evaluó el efecto de pravastatina en 45 voluntarios que, en forma aleatoria, fueron tratados por 12 semanas con 40 mg/día de dicha estatina o un placebo. En comparación con los niveles basales (al inicio del estudio), tanto la

pravastatina como el placebo no alteraron de forma significativa la glicemia ni los niveles de insulina en ayunas, así como tampoco las concentraciones sanguíneas de adiponectina ni leptina. La RI, medida a través del índice QUICKI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*), tampoco mostró cambios significativos¹⁶. Posteriormente, se reportó el efecto del tratamiento de 85 individuos asignados a tres grupos: placebo, simvastatina 20 mg/día y pravastatina 40 mg/día por dos meses. Ningun grupo presentó cambios significativos en la glicemia en ayunas post-tratamiento en comparación con el estado basal. Sin embargo, y en relación al placebo, la simvastatina incrementó significativamente los niveles de insulina en ayunas, mientras que la pravastatina generó una leve disminución (ANOVA $p < 0,001$). Además, la simvastatina aumentó significativamente la RI medida por QUICKI, mientras que la pravastatina la disminuyó (ANOVA $p = 0,001$), hallazgo que se correlacionó con el efecto de estas estatinas sobre los niveles de adiponectina¹⁷.

En el año 2010, el mismo grupo del estudio anterior analizó el efecto de dosis crecientes de atorvastatina (10, 20, 30 y 40 mg/día) en 213 individuos. Luego de dos meses de tratamiento y en forma directamente proporcional a la dosis, la atorvastatina disminuyó la sensibilidad a la insulina -evaluada por QUICKI- (ANOVA $p = 0,033$), aumentó los niveles de insulina en ayunas (ANOVA $p = 0,009$) e incrementó el porcentaje de hemoglobina glicosilada (ANOVA $p = 0,008$) versus el uso de placebo¹⁸. Estudios similares también han evaluado el rol de la rosuvastatina sobre la RI. Así, el incremento en la dosis de esta estatina (10, 20 y 40 mg/día) en 72 pacientes dislipidémicos (que además presentaban glucosa en ayunas elevada) tratados por 12 semanas, se correlacionó con un aumento de la RI medida por HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment*) (ANOVA $p < 0,01$). El efecto compensatorio incremental en los niveles de insulina en ayunas, también asociado a la dosis (ANOVA $p < 0,001$), explicaría que la glicemia en ayunas no se vea alterada¹⁹. Por último, la comparación del efecto relativo de la administración de 20 mg/día de atorvastatina versus 10 mg/día de rosuvastatina por 12 semanas en 36 individuos dislipidémicos, mostró que, contrario a lo observado en el estudio recién mencionado, la rosuvastatina disminuyó tanto la RI (HOMA-IR $p = 0,011$ y QUICKI, $p = 0,003$) como los niveles

de insulina en ayunas ($p = 0,005$), respecto a los valores basales. Por su parte, la atorvastatina no tuvo efecto sobre estos parámetros. Ninguna de estas estatinas alteró la glicemia en ayunas, el porcentaje de hemoglobina glicosilada ni los niveles de adiponectina²⁰.

Dado los disímiles resultados expuestos en el párrafo anterior, se ha reportado un meta-análisis que intenta evaluar en forma global el efecto de las estatinas sobre la RI. En los 16 estudios clínicos incluidos (correspondientes a 1.146 individuos), se observó que las estatinas en conjunto (pravastatina, atorvastatina, rosuvastatina y simvastatina) no demuestran tener un impacto sobre la RI versus un grupo placebo ($p = 0,19$). Sin embargo, la pravastatina mostró una mejoría en la sensibilidad insulínica ($p = 0,03$) mientras que simvastatina empeoraba este parámetro ($p = 0,03$)²¹.

Efecto de las estatinas sobre resistencia y secreción de insulina: mecanismos propuestos

La información analizada en esta revisión muestra que algunas estatinas tienen un efecto desfavorable sobre la RI, lo que podría explicar el incremento en la incidencia de DM2 asociado al uso de esta clase de fármacos. Se han propuesto algunos mecanismos que dan cuenta de esta relación y que detallaremos a continuación.

La RI se asocia con una deficiencia en la expresión del transportador de glucosa GLUT4 en tejido adiposo y músculo²². En fibroblastos embrionarios de ratón (3T3-L1), que se diferencian a adipocitos, el tratamiento con atorvastatina inhibe esta diferenciación celular. Además, el uso de esta estatina en estas células se correlacionó con una disminución en la expresión del gen *SLC2A4* que codifica para GLUT4. Este resultado se asoció con una menor captación de glucosa por parte de las células tratadas con esta estatina versus el grupo no tratado²³. Este mismo estudio mostró que ratones de la cepa NSY, que desarrollan espontáneamente DM2, al ser tratados con atorvastatina, generan resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y una menor expresión de GLUT4 en el tejido adiposo blanco²³.

Los resultados de los estudios clínicos antes mencionados, permiten concluir que no existen claras evidencias para postular un rol de las estatinas sobre la secreción de insulina *in vivo*. Sin

embargo, este efecto, específicamente sobre la secreción de insulina estimulada por glucosa (SIEG), ha sido demostrado en una serie de estudios con cultivos de células secretoras de insulina (células β pancreáticas) o de islotes de Langerhans, ambos derivados de ratones y ratas. Uno de ellos, en que se expuso a islotes de rata a lovastatina, detectó una reducción de 47% en la tasa de secreción de insulina, mientras que al duplicar la dosis, la reducción alcanzó 57%²⁴. Un estudio posterior comparó el efecto de pravastatina, atorvastatina y simvastatina sobre la SIEG en células β pancreáticas de ratón (MIN6). Dosis crecientes de atorvastatina se relacionan con la reducción de la SIEG, siendo el efecto más acentuado con la simvastatina, mientras que la pravastatina no ejerció ningún efecto²⁵. En el año 2010, se registró la influencia de la pravastatina en la SIEG en células pancreáticas de rata (INS-1e), en donde la secreción de insulina aumentó significativamente a dosis crecientes de esta estatina. Además, ratones diabéticos (db/db) a la tercera semana de tratamiento con pravastatina, mostraron mayores niveles de adiponectina y una mejoría en la tolerancia a la glucosa. A la cuarta semana de tratamiento, estos ratones presentaron una disminución en la secreción de insulina²⁶. Recientemente, se ha demostrado una reducción de la SIEG en islotes de rata expuestos a atorvastatina y fluvastatina, mientras que pravastatina no alteraba este proceso²⁷.

Se han propuesto algunos mecanismos que explicarían la alteración de la SIEG inducida por estatinas en modelos celulares. Por ejemplo, células β de rata incubadas en presencia de simvastatina presentan una inhibición en la oscilación de los niveles de calcio intracelular. Este efecto inhibitorio se atenúa con el uso de simvastatina ácida (más hidrofílica que la simvastatina) y desaparece con el tratamiento con pravastatina²⁸. El incremento y la oscilación en los niveles de calcio intracelular son necesarios para, entre otros efectos, remodelar el citoesqueleto y permitir que los gránulos secretorios de insulina alcancen la membrana plasmática²⁹.

Otro mecanismo propuesto se basa en la observación que pacientes hipercolesterolémicos tratados con atorvastatina, muestran niveles significativamente más bajos de coenzima Q10 (CoQ10) en relación al estado basal pre-tratamiento³⁰. Esto se explicaría porque la CoQ10 juega un fundamental en la cadena respiratoria de la mitocondria y la

síntesis de ATP, y su producción depende de la disponibilidad de intermediarios de la síntesis de colesterol intracelular (isoprenoides)³¹. La disminución de ATP en la célula β no permitiría el cierre de los canales de potasio ATP-dependientes, alterando la consecuente depolarización de la membrana plasmática, necesaria para la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje y la secreción de insulina²⁹. En este contexto, la pravastatina y la fluvastatina además de alterar la SIEG en islotes de rata, también poseen la capacidad de disminuir el contenido de ATP intracelular²⁷.

Finalmente, y recopilando datos de diferentes líneas de evidencia, podemos mencionar que existiría otro posible mecanismo alternativo para explicar el efecto de las estatinas sobre la SIEG. Este mecanismo está relacionado con la disminución, inducida por las estatinas, en la síntesis de farnesil-difosfato y geranilgeranil-difosfato, intermediarios de la síntesis de colesterol y que son transferidos por modificación covalente a ciertas proteínas, en un proceso denominado prenilación³². Así, la utilización de inhibidores farmacológicos o la supresión de la expresión de las preniltransferasas (farnesil y geranilgeranil-transferasas) en cultivos de células β genera resultados similares al efecto de ciertas estatinas en la inhibición de la SIEG^{33,34}. Una de las familias de proteínas que dependen de la prenilación para su activación son las GTPasas pequeñas, las cuales han demostrado jugar un importante rol en diferentes etapas de la secreción de insulina, como el remodelamiento del citoesqueleto, la interacción citoesqueleto-vesículas de insulina y el contacto y fusión de dichas vesículas con la membrana plasmática para su secreción²⁹.

Conclusiones y Perspectivas

El uso clínico de la mayoría de las estatinas se asocia claramente con un incremento en el riesgo de desarrollar DM2. También, es claro que este riesgo está asociado a la naturaleza química de la estatina usada, en donde estatinas más hidrofílicas (como la pravastatina) determinan una disminución del riesgo, mientras su incremento se relaciona a estatinas más hidrofóbicas (como la atorvastatina y la simvastatina). Sin embargo, todos los estudios aquí mencionados muestran que el riesgo de DM2 es menor que el beneficio respecto al riesgo de eventos cardiovasculares

isquémicos. En este contexto, la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos de Norteamérica ha declarado que “claramente pensamos que el beneficio cardiovascular de las estatinas supera este pequeño aumento del riesgo de DM2”.

En relación al desarrollo de resistencia a la insulina, los resultados no son concluyentes en clarificar si las estatinas son capaces de alterar la sensibilidad a esta hormona, lo que nuevamente dependería de su grado de hidrofobicidad. Es necesario, sin embargo, considerar que estos estudios se han basado en índices de RI estimados con mediciones de glicemia e insulina en ayunas, lo que no refleja necesariamente lo que ocurre durante el estado postprandial. Por ello, sería ideal re-evaluar esta relación con pruebas más robustas como el *clamp* hiperinsulinémico euglicémico. Este mismo criterio puede aplicarse para estudiar el efecto de esta familia de drogas sobre la secreción de insulina, el cual no es claro en los estudios clínicos, pero evidente en los modelos celulares, haciéndose necesario el uso de otras pruebas como el test endovenoso de tolerancia a la glucosa.

Finalmente, también debe tenerse en cuenta que probablemente existe una susceptibilidad genética para desarrollar DM2 asociada al uso de estatinas. Hemos mostrado aquí la alteración en la función de ciertas proteínas o vías moleculares involucradas en la secreción de insulina como consecuencia del uso de esta clase de fármacos. Por lo tanto, variantes genéticas en estas proteínas/vías moleculares deberían ser contempladas en estudios futuros para evaluar su rol en el riesgo de DM2 asociado al uso de estatinas.

Agradecimientos: Los autores reconocen el apoyo de los proyectos FONDECYT de Iniciación #11090105 (J. Suazo) y FONDECYT Regular #1110712 (A. Rigotti) para el desarrollo de sus líneas de investigación.

Referencias

1. Tobert JA. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2 (7): 517-26.
2. Maggo SD, Kennedy MA, Clark DW. Clinical implications of pharmacogenetic variation on the effects of statins. *Drug Saf* 2011; 34 (1): 1-19.
3. Ross SD, Allen IE, Connelly JE, Korenblat BM, Smi-

- th ME, Bishop D, et al. Clinical outcomes in statin treatment trials: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159 (15): 1793-802.
4. Vrečer M, Turk S, Drinovec J, Mrhar A. Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischemic stroke. Meta-analysis of randomized trials. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003; 41 (12): 567-77.
 5. Cheung BM, Lauder IJ, Lau CP, Kumana CR. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57 (5): 640-51.
 6. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366 (9493): 1267-78.
 7. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. 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 (9753): 1670-81.
 8. Galán M, Taix F, Carrascosa F. Estatinas: eficacia, seguridad e indicaciones. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2004; 28 (4): 89-100.
 9. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007; 370 (9601): 1781-90.
 10. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001; 103 (3): 357-62.
 11. Ridker PM, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, Khurmi NS, et al. Baseline characteristics of participants in the JUPITER trial, a randomized placebo-controlled primary prevention trial of statin therapy among individuals with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2007; 100 (11): 1659-64.
 12. Coleman CI, Reinhart K, Kluger J, White CM. The effect of statins on the development of new-onset type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2008; 24 (5): 1359-62.
 13. 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 (10): 1924-9.
 14. 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 (9716): 735-42.
 15. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305 (24): 2556-64.
 16. Gannagé-Yared MH, Azar RR, Amm-Azar M, Khalifé S, Germanos-Haddad M, Neemtallah R, et al. Pravastatin does not affect insulin sensitivity and adipocytokines levels in healthy nondiabetic patients. *Metabolism* 2005; 54 (7): 947-51.
 17. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Lee Y, Kim SJ, Park JB, et al. Differential metabolic effects of pravastatin and simvastatin in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2009; 204 (2): 483-90.
 18. Koh KK, Sakuma I, Quon MJ. Differential metabolic effects of distinct statins. *Atherosclerosis* 2011; 215 (1): 1-8.
 19. Kostapanos MS, Milionis HJ, Agouridis AD, Rizos CV, Elisaf MS. Rosuvastatin treatment is associated with an increase in insulin resistance in hyperlipidaemic patients with impaired fasting glucose. *Int J Clin Pract* 2009; 63 (9): 1308-13.
 20. Anagnostis P, Selamatzidou D, Polyzos SA, Panagiotou A, Slavakis A, Panagiotidou A, et al. Comparative effects of rosuvastatin and atorvastatin on glucose metabolism and adipokine levels in non-diabetic patients with dyslipidaemia: a prospective randomised open-label study. *Int J Clin Pract* 2011; 65 (6): 679-83.
 21. Baker WL, Talati R, White CM, Coleman CI. Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87 (1): 98-107.
 22. Garvey WT, Maianu L, Zhu JH, Brechtel-Hook G, Wallace P, Baron AD. Evidence for defects in the trafficking and translocation of GLUT4 glucose transporters in skeletal muscle as a cause of human insulin resistance. *J Clin Invest* 1998; 101 (11): 2377-86.
 23. 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.
 24. Metz SA, Rabaglia ME, Stock JB, Kowluru A. Modulation of insulin secretion from normal rat islets by inhibitors of the post-translational modifications of GTP-binding proteins. *Biochem J* 1993; 295 (Pt 1): 31-40.
 25. Ishikawa M, Okajima F, Inoue N, Motomura K, Kato T, Takahashi A, et al. Distinct effects of pravastatin, atorvastatin, and simvastatin on insulin secretion from a beta-cell line, MIN6 cells. *J Atheroscler Thromb* 2006; 13 (6): 329-35.
 26. Abe M, Toyohara T, Ishii A, Suzuki T, Noguchi N, Akiya-

- ma Y, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin stimulates insulin secretion through organic anion transporter polypeptides. *Drug Metab Pharmacokinet* 2010; 25 (3): 274-82.
27. Chang BC, Zheng MY, Shan CY, Yang JH, Wang Y, Ren HZ, et al. Research on the effect of statins on insulin secretion from pancreatic islet in rats and its mechanisms. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2011; 50 (5): 393-6.
28. 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 beta-cells. *Br J Pharmacol* 1999; 126 (5): 1205-13.
29. Wang Z, Thurmond DC. Mechanisms of biphasic insulin-granule exocytosis - roles of the cytoskeleton, small GTPases and SNARE proteins. *J Cell Sci* 2009; 122 (Pt 7): 893-903.
30. Mabuchi H, Higashikata T, Kawashiri M, Katsuda S, Mizuno M, Nohara A, et al. Reduction of serum ubiquinol-10 and ubiquinone-10 levels by atorvastatin in hypercholesterolemic patients. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12 (2): 111-9.
31. Tran UC, Clarke CF. Endogenous synthesis of coenzyme Q in eukaryotes. *Mitochondrion* 2007; 7 (Suppl): S62-71.
32. McTaggart SJ. Isoprenylated proteins. *Cell Mol Life Sci* 2006; 63 (3): 255-67.
33. Veluthakal R, Kaur H, Goalstone M, Kowluru A. Dominant-negative alpha-subunit of farnesyl- and geranyltransferase inhibits glucose-stimulated, but not KCl-stimulated, insulin secretion in INS 832/13 cells. *Diabetes* 2007; 56 (1): 204-10.
34. Kowluru A, Veluthakal R, Rhodes CJ, Kamath V, Syed I, Koch BJ. Protein farnesylation-dependent Raf/extracellular signal-related kinase signaling links to cytoskeletal remodeling to facilitate glucose-induced insulin secretion in pancreatic beta-cells. *Diabetes* 2010; 59 (4): 967-77.