



## RECOMMENDED ARTICLE OF THE MONTH

### Comment on “Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus”

### Comentário a «Associação entre a hipercolesterolemia familiar e a prevalência de diabetes mellitus»

Besseling J, Kastelein JJ, Defesche JC, Hutten BA, Hovingh GK. Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2015; 313(10): 1029-36. doi: 10.1001/jama.2015.1206.

#### Abstract

**Importance:** Familial hypercholesterolemia is characterized by impaired uptake of cholesterol in peripheral tissues, including the liver and the pancreas. In contrast, statins increase the cellular cholesterol uptake and are associated with increased risk for type 2 diabetes mellitus. We hypothesize that transmembrane cholesterol transport is linked to the development of type 2 diabetes.

**Objective:** To assess the association between type 2 diabetes prevalence and familial hypercholesterolemia.

**Design, setting, and participants:** Cross-sectional study in all individuals (n = 63,320) who underwent DNA testing for familial hypercholesterolemia in the national Dutch screening program between 1994 and 2014.

**Exposures:** Deleteriousness and nondeleteriousness of familial hypercholesterolemia mutations were based on literature or laboratory function testing. Low-density lipoprotein (LDL) receptor mutations were considered more severe than apolipoprotein B gene (APOB) mutations, and receptor-negative LDL receptor mutations were considered more severe than receptor-deficient mutations.

**Main outcomes and measures:** Prevalence of type 2 diabetes.

**Results:** The prevalence of type 2 diabetes was 1.75% in familial hypercholesterolemia patients (n = 440/25,137) vs 2.93% in unaffected relatives (n = 1119/38,183) (P < .001;

odds ratio [OR], 0.62 [95% CI, 0.55-0.69]). The adjusted prevalence of type 2 diabetes in familial hypercholesterolemia, determined using multivariable regression models, was 1.44% (difference, 1.49% [95% CI, 1.24%-1.71%]) (OR, 0.49 [95% CI, 0.41-0.58]; P < .001). The adjusted prevalence of type 2 diabetes by APOB vs LDL receptor gene was 1.91% vs 1.33% (OR, 0.65 [95% CI, 0.48-0.87] vs OR, 0.45 [95% CI, 0.38-0.54]), and the prevalence for receptor-deficient vs receptor-negative mutation carriers was 1.44% vs 1.12% (OR, 0.49 [95% CI, 0.40-0.60] vs OR, 0.38 [95% CI, 0.29-0.49]), respectively (P for trend < .001 in both comparisons).

**Conclusions and relevance:** In a cross-sectional analysis in the Netherlands, the prevalence of type 2 diabetes among patients with familial hypercholesterolemia was significantly lower than among unaffected relatives, with variability by mutation type. If this finding is confirmed in longitudinal analysis, it would raise the possibility of a causal relationship between LDL receptor-mediated transmembrane cholesterol transport and type 2 diabetes.

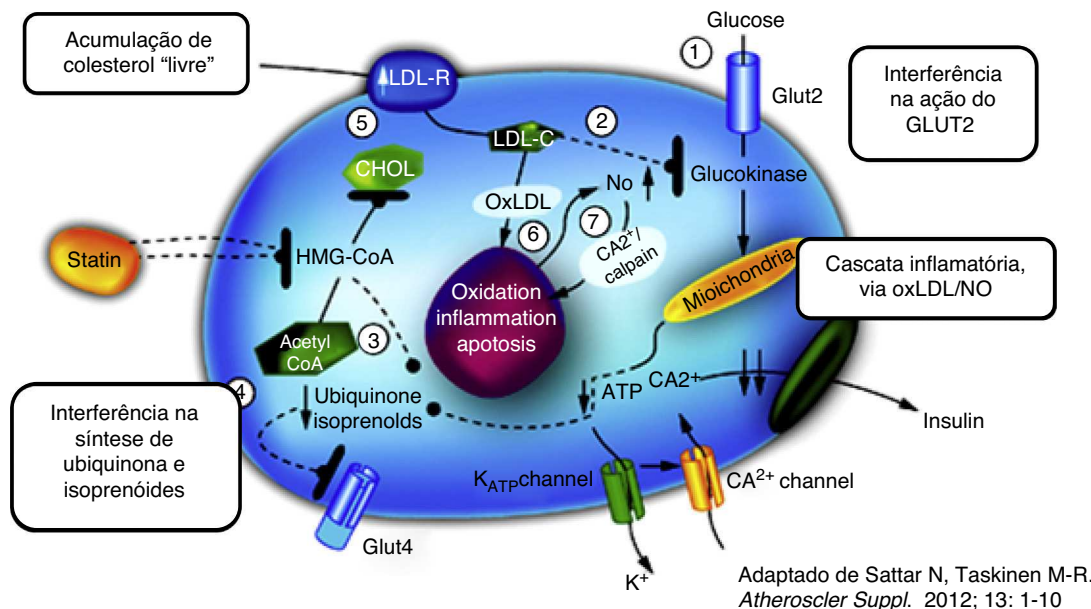
#### Comment

Temos uma sustentação biológica para a diabetes associada às estatinas?

Pedro Marques da Silva

A redução do colesterol das LDL (LDL-C) com as estatinas é uma das bases estruturantes da prevenção secundária e primária de eventos cardiovasculares (CV) em doentes em risco e está arrolado a reduções significativas da morbimortalidade num leque alargado de doentes (a redução de 1 mmol/l [38,6 mg/dl] do LDL-C está associada à diminuição significativa de 21% de eventos *major* vasculares em indivíduos com ou sem diabetes)<sup>1-4</sup>. A prescrição de estatinas está também relacionada com um perfil de segurança e tolerabilidade excelente (a este propósito alvitro a leitura atenta do relatório de 2014 da *NLA Task Force on Statin Safety*)<sup>5,6</sup>.

No entanto, recentemente foi apontado um possível efeito diabetogénico às estatinas<sup>7,8</sup>, bastante consistente e com um aparente efeito de dependente de dose, que terminou com uma nota de ponderação por parte da *US Food and Drug Administration* (FDA) sobre o provável incremento dos níveis de glicemia e da HbA1c e da *European Medicines Agency* (EMA) acerca do aumento ligeiro do risco de diabetes tipo 2 (DMT2) com as estatinas. Este apontamento foi, recentemente, confirmado (com um risco tendencialmente



**Figura 1** Mecanismos potenciais relacionados com a diabetes associada às estatinas.

mais alto do que o previamente relatado). Num coorte populacional de 8749 homens (idade: 45-73 anos), sem DMT2, ao fim de seis anos de acompanhamento, os doentes tratados com estatinas ( $n = 2142$ ) tiveram um aumento do risco de DMT2 de novo de 46%, após o ajustamento para numerosos fatores potenciais de confusão (HR ajustado 1,46 [IC 95% 1,22, 1,74]). O risco foi dependente da dose e esteve arrolado a uma redução em 24% da sensibilidade à insulina e da secreção da insulina em 12%, em comparação com os indivíduos não tratados com estatinas ( $p < 0,01$ )<sup>9</sup>.

No entanto, apesar dos inúmeros mecanismos biológicos (Figura 1) que têm sido aventados para explicitar o efeito diabotogénico das estatinas<sup>6-8,10</sup>, permanece ainda desconhecido o seu elo essencial. É possível que as estatinas possam simplesmente antecipar a progressão para a DMT2 em indivíduos com fatores de risco pré-existentes reconhecidos (e.g. síndrome metabólica, anomalia da glicemia em jejum,  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$  ou  $HbA1c > 6\%$ )<sup>11</sup>. Também não se podem rejeitar fatores residuais de confusão (e.g. a ingestão de calorias e de gorduras é, pretensamente, maior nos doentes medicados com estatinas, favorecendo o aumento do peso e conferindo um pretense sentido de segurança a quem está medicado, facilitador do não cumprimento das medidas de estilo de vida)<sup>12</sup>.

Mas, será que o risco de DMT2 incidente é intrínseco ao efeito farmacológico das estatinas (entendido, dessa forma, como um efeito inerente de classe)?

É, neste entrecho, que o artigo publicado agora é basilár<sup>13</sup>. Neste trabalho os autores sugerem que a redução ou não expressão do recetor LDL (LDLR) – base fisiopatológica das formas mais prevalentes de hipercolesterolemia familiar (HF) – está ligada a um baixo risco de DMT2. Após o ajustamento para muitos dos fatores relatados com a diabetes, os mais de 25 000 doentes com confirmação genética de HF aparentaram um risco significativamente menor de DMT2 (OR, 0,62 [IC 95%, 0,55-0,69];  $p < 0,001$ ). Além disso, nas mutações expostas a uma maior atenuação da produção

do LDLR a redução do risco de DMT2 foi mais acentuada. Depreende-se que o número elevado de doentes analisados e o caráter aleatório genético das mutações envolvidas limitam, de forma importante, a turvação dos resultados por fatores de confusão não identificados (reforçando, assim, a importância dos dados).

Dizemos, então, que o tratamento com estatinas está intimamente relacionado com a maior produção de LDLR (no hepatócito, mas também em todas as células nucleadas). A maior captação/depuração de colesterol (causado pelas estatinas) nas células  $\beta$  pancreáticas (com consequência da maior expressão de recetores) poderiam diminuir a secreção de insulina (Figura 1). Os doentes com HF, com menor produção do LDLR, teriam, por isso, uma redução do risco de incidência de DMT2.

Interessante a hipótese, curiosamente apoiada num outro estudo recente de aleatorização mendeliana, robustecedor de uma aparente causalidade biológica<sup>14</sup>. Neste estudo foram identificados dois polimorfismos de nucleótido único (SNP) próximos ou íntimos do gene codificador da redutase do HMG CoA (HMGCR) – enzima central da síntese endógena do colesterol, inibida pelas estatinas – relacionados com valores baixos de LDL-C, por isso, tidos como *proxy* (representante) da inibição da HMGCR. Em 43 estudos observacionais genéticos (<220 000 indivíduos) ambos os SNP – a par da redução do LDL-C – estiveram expostos a uma maior incidência e prevalência de DMT2 (mas, também, a aumentos do peso e do índice de massa corporal e de maiores níveis plasmáticos de glicose e insulina).

Novos estudos serão necessários para clarificarmos – de forma sustentada – um processo que pode, naturalmente, ser diversificado e multifatorial. Será necessário, por exemplo, saber se a DMT2 associada a estatinas é reversível. Se não for, em que medida este efeito condiciona a estratégia terapêutica em doentes com maior risco de diabetes ou com indicação marginal para o uso de estatinas?

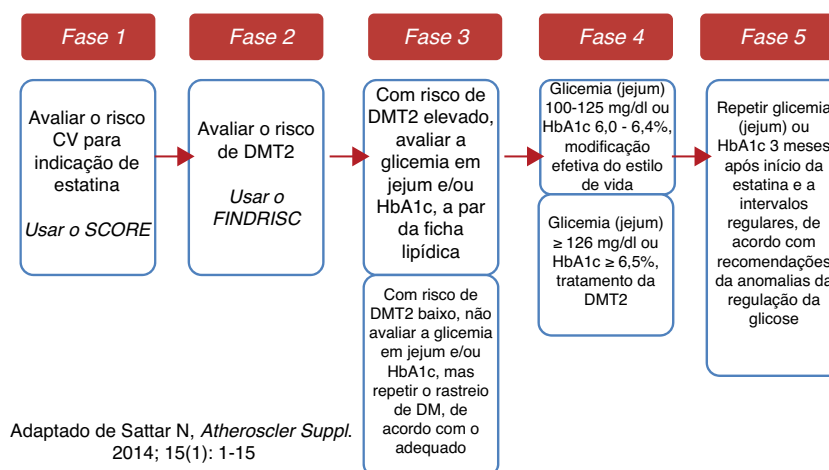


Figura 2 Recomendações para o doente sem a diabetes medicado com estatinas.

Entretanto, o balanço de benefício-risco continua indubitavelmente favorável ao início de estatinas em doente com indicação para tal<sup>7,8</sup>. Antes da introdução da estatina, devemos avaliar – de forma sustentada – o risco individual de desenvolvimento de DMT2<sup>7</sup> (acessível em <http://www.spd.pt/images/avaliacao.pdf>) e informar (e instruir) o doente acerca desses riscos (CV e DMT2), estimulando-o a iniciar e a manter medidas de estilo de vida adequadas (nomeadamente nos doentes com anomalias da regulação da glicose). Os doentes tratados com estatinas e maior risco de DMT2 devem ser avaliados regularmente (com monitorização periódica da glicemia e da HbA1c) (Figura 2). Se, entretanto, sobrevier uma DMT2, o médico deve continuar a estatina e iniciar o tratamento adequado da diabetes de acordo com a melhor prática médica<sup>7,15,16</sup>.

## References

- Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al., 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. *Lancet.* 2008;371(9607):117–25.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, 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(9753):1670K–81K.
- Catapano AL, Reiner Z, de Backer G, et al., European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis.* 2011;217(1):3–46.
- Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology; European Association of Echocardiography; European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions; European Heart Rhythm Association; Heart Failure Association; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; European Atherosclerosis Society; International Society of Behavioural Medicine; European Stroke Organisation; European Society of Hypertension; European Association for the Study of Diabetes; European Society of General Practice/Family Medicine; International Diabetes Federation Europe; European Heart Network. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19(4):585–667.
- Da Silva PM. Terapêutica redutora intensiva do colesterol: a certeza da segurança. *Rev Port Cardiol.* 2010;29(9):1405–18.
- National Lipid Association (NLA). NLA Task Force on Statin Safety - 2014 update. *J Clin Lipidol.* 2014;8 3 Suppl:S1–81.
- 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. *Atheroscler Suppl.* 2014;15(1):1–15.
- Maki KC, Ridker PM, Brown WV, et al., The Diabetes Subpanel of the National Lipid Association Expert Panel. An assessment by the Statin Diabetes Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol.* 2014;8 3 Suppl:S17–29.
- Cederberg H, Stančáková A, Yaluri N, et al. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia.* 2015;58(5):1109–17.
- Sattar N, Taskinen MR. Statins are diabetogenic - myth or reality? *Atheroscler Suppl.* 2012;13(1):1–10.
- Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet.* 2012;380(9841):565–71.
- Sugiyama T, Tsugawa Y, Tseng CH, et al. Different time trends of caloric and fat intake between statin users and nonusers among US adults: gluttony in the time of statins? *JAMA Intern Med.* 2014;174(7):1038–45.
- Besseling J, Kastelein JJ, Defesche JC, et al. Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2015;313(10):1029–36.
- Swerdlow DL, Preiss D, Kuchenbaecker KB, Holmes MV, Engmann JE, Shah T, Sofat R, Stender S, Johnson PC, Scott RA, Leusink M, Verweij N, Sharp SJ, Guo Y, Giambartolomei C, Chung C, Peasey A, Amuzu A, Li K, Palmen J, Howard P, Cooper JA, Drenos F, Li YR, Lowe G, Gallacher J, Stewart MC, Tzoulaki I, Buxbaum SG, van der A DL, Forouhi NG, Onland-Moret NC, van der Schouw YT, Schnabel RB, Hubacek JA, Kubinova R, Baceviciene M, Tamosiunas A, Pajak A, Topor-Madry R, Stepaniak U, Malyutina S, Baldassarre D, Sennblad B, Tremoli E, de Faire U, Veglia F, Ford I, Jukema JW, Westendorp RG, de Borst GJ, de Jong PA, Algra A, Spiering W, Maitland-van der Zee AH, Klungel OH, de Boer A, Doevendans PA, Eaton CB, Robinson JG, Duggan D; DIAGRAM

Consortium; MAGIC Consortium; InterAct Consortium, Kjekshus J, Downs JR, Gotto AM, Keech AC, Marchioli R, Tognoni G, Sever PS, Poulter NR, Waters DD, Pedersen TR, Amarencu P, Nakamura H, McMurray JJ, Lewsey JD, Chasman DI, Ridker PM, Maggioni AP, Tavazzi L, Ray KK, Seshasai SR, Manson JE, Price JF, Whincup PH, Morris RW, Lawlor DA, Smith GD, Ben-Shlomo Y, Schreiner PJ, Fornage M, Siscovick DS, Cushman M, Kumari M, Wareham NJ, Verschuren WM, Redline S, Patel SR, Whittaker JC, Hamsten A, Delaney JA, Dale C, Gaunt TR, Wong A, Kuh D, Hardy R, Kathiresan S, Castillo BA, van der Harst P, Brunner EJ, Tybjaerg-Hansen A, Marmot MG, Krauss RM, Tsai M, Coresh J, Hoogeveen RC, Psaty BM, Lange LA, Hakonarson H, Dudbridge F, Humphries SE, Talmud PJ, Kivimäki M, Timpson NJ, Langenberg C, Asselbergs FW, Voevoda M, Bobak M, Pikhart H, Wilson JG, Reiner AP, Keating BJ, Hingorani AD, Sattar N. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet*. 2015; 385(9965): 351-61.

15. Duarte R, Nunes JS, Dores J, et al. Pelo Grupo de Trabalho para as Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2. *Recomendações nacionais da SPD para o tratamento da hiperglicemia na diabetes Tipo 2 – versão resumida*. *Rev Port Diabetes*. 2013;8(1):30–41.
16. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al., Management of hyperglycemia in type 2 diabetes. A patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):140–9.

Pedro Marques da Silva<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> *Membro do Corpo Redatorial da Revista Portuguesa de Cardiologia*

<sup>b</sup> *Núcleo de Investigação Arterial, Medicina 4, Hospital de Santa Marta, CHLC, Lisboa, Portugal*

*Correio eletrónico: pmarques.silva@sapo.pt*