



Statin dan risiko hiperglikemia: studi praklinis *post-market* terkontrol

Statin and the risk of hyperglycemia: a preclinical controlled study

Dinda Amanda, Deasy Romdiyati, Tantri Novilarenti Dewi, Nur Rahayuningsih, Keni Idacahyati, Muharram Priatna, Yedy Purwandi Sukmawan

Universitas Bakti Tunas Husada, Tasikmalaya, Jawa Barat, Indonesia

ABSTRACT

Statin is highly effective in preventing atherosclerosis-cardiovascular disease due to lipid abnormality. However, the current observational study showed statin association with new-onset diabetes mellitus, although the data is still conflicting. Until recently, no controlled study compared all statin drugs with this adverse event. The study aimed to determine the statin effect on blood glucose at a moderate dose for rats within 60 days. The animals were divided into 8 groups, and each group contained three mice, namely negatives (CMC 1%), simvastatin (0.052 mg/20 g BW of mice), atorvastatin (0.104 mg/20 g BW of mice), lovastatin (0.052 mg/20 g BW of mice), pitavastatin (0.010 mg/20 g BW of mice), pravastatin (0.052 mg/20 g BW of mice), rosuvastatin (0.052 mg/20 g BW of mice), and fluvastatin (0.208 mg/20 g BW of mice). The blood glucose test was carried out on days 30th and 60th. The results showed no significant difference in the blood glucose between the negatives group and all statin groups on days 30th and 60th. However, an increase in blood glucose on day 30th for pitavastatin, pravastatin, and rosuvastatin as much as 7.08%, 6.29%, and 6.29%, respectively. Moreover, an increase on day 60th for pravastatin, rosuvastatin, fluvastatin, atorvastatin lovastatin, and simvastatin as much as 36.83%, 27.59%, 26.32%, 18.05%, 17.89% dan 10.97%, respectively. This study failed to prove blood glucose elevation associated with a statin. The longer use of drugs was associated with blood glucose level elevation, except for pitavastatin. Therefore, further studies with a long term of statin administration are necessary.

Keywords: Adverse events; hyperglycemia; preclinical; statin

ABSTRAK

Statin efektif dalam pencegahan penyakit aterosklerosis-kardiovaskular yang diakibatkan abnormalitas lipid. Akan tetapi, studi observasional terbaru menghubungkan statin dengan kejadian diabetes melitus, walaupun masih terdapat konflik data. Sampai saat ini, studi terkontrol efek statin terhadap kadar gula darah masih belum diketahui. Tujuan penelitian untuk menentukan efek statin pada intensitas dosis moderat terhadap kadar gula darah. Hewan uji yang digunakan adalah mencit jantan yang terbagi 8 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 3 mencit meliputi kelompok negatif (CMC 1%), simvastatin (0,052 mg/20 g BB mencit), atorvastatin (0,104 mg/20 g BB mencit), lovastatin (0,052 mg/20 g BB mencit), pitavastatin (0,010 mg/20 g BB mencit), pravastatin (0,052 mg/20 g BB mencit), rosuvastatin (0,052 mg/20 g BB mencit), fluvastatin (0,208 mg/20 g BB mencit). Seluruh kelompok diberikan sediaan sehari satu kali selama 60 hari. Pengujian kadar gula darah dilakukan pada hari ke-30 dan ke-60. Hasil pengujian menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan kadar gula darah antara kelompok negatif dan seluruh kelompok uji pada hari ke-30 dan ke-60. Akan tetapi, terdapat peningkatan secara berturut-turut pada hari ke-30 terhadap kelompok pitavastatin, pravastatin, dan rosuvastatin sebesar 7,08%, 6,29%, dan 6,29%. Selain itu, hari ke-60 juga terdapat peningkatan secara berturut-turut terhadap kelompok pravastatin, rosuvastatin, fluvastatin, atorvastatin, lovastatin, dan simvastatin sebesar 36,83%, 27,59%, 26,32%, 18,05%, 17,89%, dan 10,97%. Penelitian ini menunjukkan tidak terdapat peningkatan signifikan kadar gula darah yang dihubungkan dengan penggunaan statin. Akan tetapi, terdapat hubungan peningkatan kadar gula darah dengan lamanya penggunaan statin. Berdasarkan hal tersebut maka penelitian penggunaan jangka panjang diperlukan.

Kata kunci: Efek samping; hiperglikemia; model hewan; statin

Korespondensi: Yedy Purwandi Sukmawan, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada,, Jalan Cilolohan no 36, Kota Tasikmalaya, Jawa Barat, Indonesia, yedipur@gmail.com

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab kematian utama secara global di seluruh dunia, yang mencapai 17,9 juta jiwa per tahun (1). Penyakit ini merupakan kelompok gangguan pada jantung dan pembuluh darah seperti penyakit jantung koroner, penyakit serebrovaskular, penyakit rematik jantung dll. Sebanyak 4/5 kematian dari gangguan kardiovaskular ini diakibatkan serangan jantung dan stroke, dimana 1/3-nya menyerang usia kurang dari 70 tahun (1). Hiperkolesterolemia merupakan faktor determinan pencetus terjadinya penyakit kardiovaskular (2). Penumpukan lipid terutama *Low Density Lipoprotein-Cholesterol (LDL-C)* mengakibatkan terjadinya pembentukan aterosklerosis di pembuluh darah dan menghambat aliran darah sehingga mengakibatkan iskemia dan kematian pada jaringan tersebut (3).

Statin merupakan obat pilihan utama dalam tatalaksana pencegahan terjadinya penyakit aterosklerosis-kardiovaskular yang diakibatkan hiperkolesterolemia melalui mekanisme kerja hambatan terhadap koenzim 3-*Hydroxy-3-Methylglutaril* (4). Golongan statin terbukti sangat efektif dalam menurunkan *Low Density Lipoprotein (LDL)* sebagai faktor utama terjadinya penyakit aterosklerosis-kardiovaskular (4). Meskipun demikian, kelompok ini memiliki beberapa efek samping yang mengancam jiwa meliputi *rhabdomyolysis* dan *New Onset Diabetes Mellitus (NODM)* (5,6). Dalam beberapa penelitian kohort dan meta-analisis menunjukkan bahwa penggunaan statin terkonfirmasi dapat mengakibatkan peningkatan kadar gula darah (7)(8). Pada penelitian terhadap ras Asia terkait hubungan statin dan kejadian *New Onset Diabetes Mellitus (NODM)* menunjukkan peningkatan risiko dengan nilai *Hazard Ratio (HR)* mencapai 1,872 (8).

Meskipun telah tersedia penelitian tentang penggunaan statin dan NODM, akan tetapi sampai saat ini penelitian perbandingan acak terkontrol yang membandingkan seluruh statin yang terdapat di pasaran masih belum diketahui. Berdasarkan hal tersebut maka tujuan melakukan penelitian praklinik terkendali untuk membandingkan seluruh golongan statin terkait efeknya terhadap kadar gula darah selama 60 hari.

METODE

Alat, bahan, hewan, dan prosedur pengujian untuk penentuan gula darah tersaji pada berikut:

Alat dan bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini meliputi Simvastatin, (PT. Kimia Farma), Atorvastatin (PT. Kalbe Farma), Lovastatin (PT. Sanbe Farma), Rosuvastatin (PT. Nulab Pharmaceutical Indonesia), Pravastatin (PT. Novell), Pitavastatin (PT. Tanabe), Fluvastatin (PT. Novartis), Karboksimetilselulosa (PT. DPH), Alkohol 70% (PT. DPH), *dissecting set*, glukometer, (*Accu-chek Instant*), Spektrofotometer UV-Vis (Agilent Cary 60 UV-Vis).

Hewan

Seluruh prosedur penelitian mengikuti *guide for the care and use laboratory animals* dan disetujui oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Universitas Bakti Tunas Husada dengan nomor 010/kepk-bth/IV/2021. Hewan uji yang digunakan adalah hewan mencit jantan dengan usia 3 bulan dan berat badan 20-25 gram. Seluruh hewan coba dilakukan aklimatisasi selama 5 hari dan ditempatkan pada kandang dengan suhu ruangan 25°C, kelembaban 50-70%, pemberian makanan sehari dua kali pada pagi setelah pengujian dan sore, serta pemberian air minum secara *ad libitum*.

Pengujian gula darah

Hewan dibagi menjadi 8 kelompok, dimana masing-masing kelompok terdiri dari 3 hewan uji. Jumlah hewan uji ini diperoleh dari perhitungan rumus *Federer* yaitu $(n-1) \times (t-1) \geq 15$. Kelompok hewan uji meliputi kelompok

negatif (CMC-1%), simvastatin (0,052 mg/20 g BB mencit), atorvastatin (0,104 mg/20 g BB mencit), lovastatin (0,052 mg/20 g BB mencit), pitavastatin (0,010 mg/20 g BB mencit), pravastatin (0,052 mg/20 g BB mencit), rosuvastatin (0,052 mg/20 g BB mencit), dan fluvastatin (0,208 mg/20 g BB mencit). Pengujian gula darah dilakukan di hari ke-0 (*baseline*), ke-30, dan hari ke-60 setelah dipuasakan terlebih dahulu selama 8 jam menggunakan glukometer yang telah dibandingkan dengan spektrofotometer.

Analisis data

Data yang diperoleh dianalisis menggunakan perangkat SPSS 16.00 dengan metode *One way ANOVA* yang dilanjutkan uji *post-hoc* LSD. Interval kepercayaan yang digunakan adalah 95%.

HASIL

Hasil validasi glukometer, pengujian kadar glukosa awal, dan kadar glukosa hari ke-30 dan 60 tersaji pada berikut:

Tabel 1. Validasi glukometer menggunakan spektrofotometer

Glukosa darah (mg/dL) (Glukometer)	Glukosa darah (mg/dL) (Spektrofotometer UV-Vis)	<i>p- value</i>
124	125	0,270
118	118	
120	123	

Pengujian terdiri dari 3 hewan uji, *T-test*, *Confidence Interval* 95%.

Tabel. 1 menunjukkan hasil perbandingan pengujian gula darah antara glukometer dan spektrofotometer UV-Vis bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna ($p = 0,270$; $p > 0,05$). Hasil ini menunjukkan bahwa pengujian gula darah menggunakan glukometer memiliki hasil yang sama dengan spektrofotometer UV-Vis.

Tabel 2. Pengujian kadar glukosa

Kelompok	Kadar gula (mg/dL) (<i>Baseline</i>)	<i>p- value</i>
Negatif	124±27,33	0,637
Simvastatin	118±24,04	
Lovastatin	123±25,46	
Pravastatin	127±28,91	
Rosuvastatin	114±33,46	
Fluvastatin	126±22,09	
Pitavastatin	124 ±21,89	
Atorvastatin	103±26,64	

Masing-masing kelompok pengujian terdiri dari 3 hewan uji, ANOVA- posthoc test LSD, *Confidence Interval* 95%.

Pada Tabel 2 diketahui hasil pengujian kadar gula darah awal (*baseline*) untuk kelompok statin menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna dibandingkan dengan kelompok negatif ($p > 0,05$). Berdasarkan hasil ini, maka penelitian untuk seluruh kelompok dapat dilanjutkan melalui pemberian sediaan uji menurut kelompoknya masing-masing selama 60 hari

Tabel 3. Pengujian gula darah hari ke-30 dan ke-60

Kelompok	Hari ke-30	Gula darah (mg/dL)		p-value
		p-value	Hari ke-60	
Negatif	127±30,16		104±20,12	
Simvastatin	122±17,60		116±10,53	
Lovastatin	121±17,21		123±25,58	
Pravastatin	135± 22,53	0,458	143±16,39	0,087
Rosuvastatin	135±37,32		133±15,48	
Fluvastatin	112±32,92		132±12,5	
Pitavastatin	136±13,08		98±21,42	
Atorvastatin	107±23,76		123±52,08	

Masing-masing kelompok pengujian terdiri dari 3 hewan uji, ANOVA- posthoc test LSD, *Confidence Interval* 95%.

Tabel. 3 menunjukkan hasil pengujian gula darah pada hari ke-30 dan hari ke-60 bahwa kelompok uji statin tidak memberikan perbedaan bermakna mengenai kadar gula darah dibandingkan dengan kelompok negatif ($p > 0,05$) (Tabel 3). Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian statin selama 60 hari tidak memberikan pengaruh signifikan terhadap kadar gula darah.

PEMBAHASAN

Hasil pemberian statin selama 60 hari dengan dosis moderat tidak mengakibatkan peningkatan kadar glukosa darah secara signifikan ($p > 0,05$). Meskipun demikian, terjadi peningkatan glukosa darah pada pravastatin, rosuvastatin, dan pitavastatin pada hari ke-30 dibandingkan kelompok negatif masing-masing sebanyak 6,29%, 6,29%, dan 7,08%. Selain itu juga terjadi peningkatan glukosa darah pada hari ke-60 pada pemberian pravastatin, rosuvastatin, fluvastatin, atorvastatin, lovastatin, dan simvastatin dibandingkan kelompok negatif masing-masing sebanyak 36,83%, 27,59%, 26,32%, 18,05%, 17,89%, dan 10,97 %. Terdapat beberapa mekanisme kerja yang mengakibatkan terjadinya gangguan metabolisme glukosa meliputi destruksi sel β pankreas, downregulasi transporter glukosa, dan sintesis ubiquinon. Penghancuran sel β pankreas melalui penghambatan HMG-CoA reduktase atau penghambatan sintesis kolesterol pada saluran ATP menyebabkan gangguan respirasi mitokondria yang menyebabkan deplesi ATP kemudian diikuti dengan disregulasi fungsi Ca^{2+} pada sel β pankreas yang menyebabkan gangguan sekresi insulin (9). Selain itu, statin juga terkait dengan penurunan regulasi transporter glukosa-2 pada sel β pankreas dan transporter glukosa-4 pada sel perifer yang menyebabkan gangguan pada kadar gula darah (10). Pada penelitian lain dihubungkan dengan gangguan sintesis ubiquinon yang mengakibatkan gangguan terhadap konsumsi oksigen dan pembentukan ATP (11). Meskipun telah jelas terkait mekanisme yang mengakibatkan gangguan metabolisme glukosa dan berdampak terhadap peningkatan kadar gula darah, akan tetapi timbulnya reaksi ini memerlukan waktu penggunaan statin yang lama (12,13). Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang menunjukkan bahwa penggunaan kelompok statin dalam waktu 60 hari tidak mengakibatkan gangguan pada kadar gula darah, akan tetapi diketahui bahwa penggunaan statin direkomendasikan untuk digunakan terus menerus tanpa batas waktu baik sebagai pencegahan primer atau sekunder sehingga dapat mengakibatkan peningkatan risiko terjadinya NODM (14,15).

Hasil ini memberikan suatu tambahan pengetahuan tentang hubungan statin dan terjadinya NODM, dimana durasi penggunaan statin untuk pencegahan primer atau sekunder terhadap kejadian penyakit aterosklerosis-kardiovaskular harus dilakukan penelitian lanjutan, sehingga kejadian NODM dapat dihindari tetapi manfaat statin masih dapat dipertahankan.

SIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan 60 hari statin tidak berdampak terhadap peningkatan signifikan kadar gula darah. Akan tetapi, terdapat peningkatan kadar gula darah seiring dengan lamanya penggunaan statin.

SARAN

Penelitian lanjutan penggunaan jangka panjang statin lebih dari 60 hari direkomendasikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs) key facts. World Heal Organ [Internet]. 2021;(June):1–5. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. Watts GF, Catapano AL, Masana L, Zambon A, Pirillo A, Tokgözoğlu L. Hypercholesterolemia and cardiovascular disease: Focus on high cardiovascular risk patients. *Atheroscler Suppl*. 2020;42(2020):e30–4.
3. Yao YS, Li T Di, Zeng ZH. Mechanisms underlying direct actions of hyperlipidemia on myocardium: An updated review. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):1–6.
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: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Vol. 139, *Circulation*. 2019. 1082–1143 p.
5. Kim DW, Kim DH, Park JH, Choi M, Kim S, Kim H, et al. Association between statin treatment and new-onset diabetes mellitus: a population based case-control study. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2019;11(1):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0427-9>
6. Ezad S, Cheema H, Collins N. Statin-induced rhabdomyolysis: A complication of a commonly overlooked drug interaction. *Oxford Med Case Reports*. 2018;2018(3):86–8.
7. Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, Kozinski M, Welton N, Fabiszak T, et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2013;111(8):1123–30.
8. Yoon D, Sheen SS, Lee S, Choi YJ, Park RW, Lim H-S. Statins and risk for new-onset diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(46):e5429.
9. Galicia-Garcia U, Jebari S, Larrea-Sebal A, Uribe KB, Siddiqi H, Ostolaza H, et al. Statin treatment-induced development of type 2 diabetes: From clinical evidence to mechanistic insights. *Int J Mol Sci*. 2020;21(13):1–25.
10. Hori E, Kikuchi C, Imaeda K, Okayama N, Suzuki T, Matsunaga T. Effect of statins on glycemic status and plasma adiponectin concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus and hypercholesterolemia. *Yakugaku Zasshi*. 2019;139(5):807–15.
11. Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: Population based study. *BMJ*. 2013;346(7911):1–11.
12. Ko MJ, Jo AJ, Kim YJ, Kang SH, Cho S, Jo SH, et al. Time- and Dose-Dependent Association of Statin Use With Risk of Clinically Relevant New-Onset Diabetes Mellitus in Primary Prevention: A Nationwide Observational Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(8).
13. Na E, Cho S, Kim DJ, Choi J, Han E. Time-varying and dose-dependent effect of long-term statin use on risk of type 2 diabetes: A retrospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2020;19(1):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01037-0>
14. Aygun S, Tokgozoglu L. Comparison of Current International Guidelines for the Management of Dyslipidemia. *J Clin Med*. 2022;11(23).
15. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2011;32(14):1769–818.