

# Статинотерапия и риск развития новых случаев сахарного диабета 2 типа

В обзоре обсуждаются данные доказательной медицины о диабетогенном действии статинов и объясняется значение этого побочного явления статинотерапии для клинической практики. Приводится анализ диабетогенного действия различных представителей класса статинов. Обсуждается взаимосвязь диабетогенного эффекта статинотерапии с суточной дозой препарата и факторами риска сахарного диабета (СД). Приводятся возможные механизмы диабетогенного действия статинов, основанные на экспериментальных данных и клинических наблюдениях. На примере современных доказательных данных рассматривается баланс пользы статинотерапии и риска новых случаев СД, а также возможное влияние последних на развитие сердечно-сосудистых событий (КВС) в будущем. Даются рекомендации по проведению статинотерапии у лиц с высоким риском СД и у пациентов с низким риском КВС.

## Ключевые слова:

статинотерапия, риск, сахарный диабет 2 типа.

Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) (США) 28 февраля 2012 года обновило требования по контролю над применением статинов. В новом документе, кроме действующих рекомендаций по мониторингу за состоянием печени и тревоги по поводу сообщаемых случаев потери памяти на статинотерапии, эксперты FDA предостерегают о возможности возникновения новых случаев сахарного диабета (СД) 2 типа при применении статинов и о возможности ухудшения гликемического контроля у пациентов с этим заболеванием, уже получающих статины [19].

Предостережения экспертов FDA вызвали бурное обсуждение проблемы риска СД при применении статинов и возможных механизмов, лежащих в основе диабетогенного эффекта этих препаратов. Для понимания клинических последствий высказанной экспертами FDA тревоги и ее влияния на дальнейшее решение врача относительно назначения гиполипидемических препаратов необходимо учитывать степень снижения сердечно-сосудистого риска (КВР) при назначении статинов у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе у больных СД 2 типа, величину риска возникновения новых случаев СД 2 типа при проведении статинотерапии и соотношение риска и пользы от применения статинов на популяционном уровне.

**Цель настоящего обзора** литературы состоит в обсуждении данных доказательной медицины о диабетогенном действии статинов и объяснении сущности этого побочного явления для клинической практики.

## Статины и сахарный диабет

Индивидуально контролируемые исследования, проведенные более десятилетия назад, представили противоречивые результаты о новых случаях СД 2 типа в популяции лиц, получавших статины, и об ухуд-



**В.А. Чернышов**

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

### Чернышов

**Володимир Анатолійович**

д. мед. н., провід. наук. співр. відділу популяційних досліджень

61039, м. Харків, просп. Постишева, 2а

Тел. (057) 373-90-66

E-mail: natascher@rambler.ru

Стаття надійшла до редакції 4 вересня 2013 р.

шении контроля углеводного обмена у больных СД 2 типа, уже принимающих статины.

В исследовании WOSCOPS (The West of Scotland Coronary Prevention Study) правастатин (правахол) 40 мг/сут по сравнению с плацебо продемонстрировал способность снижать на 30 % частоту новых случаев СД 2 типа в популяции [5]. Однако ни аторвастатин (Lipitor) 10 мг/сут в исследованиях ASCOT-LLA (the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm) [22] и CARDS (the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) [3], ни симвастатин (Zocor) 40 мг/сут в исследовании HPS (the Heart Protection Study) [4] не продемонстрировали подобного эффекта. В первых двух исследованиях аторвастатин изучался у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и СД 2 типа соответственно, в третьем исследовании способность симвастатина вызывать новые случаи СД 2 типа или ухудшать контроль гликемии была проанализирована у 5963 пациентов с СД 2 типа.

Исследование JUPITER (the Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) [17], в котором использовался более мощный статин розувастатин (Crestor) 20 мг/сут у пациентов с повышенными уровнями С-реактивного белка, было досрочно прекращено из-за быстрого снижения частоты первичной конечной точки на 44%. При этом сообщалось об увеличении частоты новых случаев СД 2 типа на 26 % за менее чем двухлетний период наблюдения.

В исследовании PROSPER (the Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) [23], в котором средний возраст включенных пациентов составил 75 лет, обнаружено 32 % повышение частоты новых случаев СД 2 типа на терапии правастатином.

### Результаты метаанализов

S.N. Rajpathak и соавт. [16] опубликовали в 2009 году результаты метаанализа 6 исследований – WOSCOPS, ASCOT-LLA, JUPITER, HPS, LIPID (the Long-term Intervention With Pravastatin in Ischemic Disease) [6] и CORONA (the Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure) [7], охватившего 57593 пациента. Обнаружено статистически значимое увеличение частоты новых случаев СД 2 типа на 13 % (абсолютная разница составила 0,5 %) у больных, получавших статины. После исключения из метаанализа результатов исследования WOSCOPS относительное увеличение риска оказалось статистически незначимым и не превышало 6 %.

Данные о влиянии розувастатина на риск развития СД были получены в исследованиях

JUPITER, CORONA и GISSI-HF [25]. В JUPITER отмечалось значительное 26 %-ное увеличение риска развития новых случаев СД 2 типа в группе розувастатина (3,0 %) по сравнению с плацебо (2,4 %). В исследованиях CORONA и GISSI-HF применение розувастатина также сопровождалось увеличением количества случаев впервые выявленного СД 2 типа по сравнению с плацебо, однако различия между группами активного лечения и контроля были признаны статистически незначимыми и обусловленными наличием тяжелой сердечной недостаточности, связанной с повышенным риском СД.

Влияние аторвастатина на развитие новых случаев СД 2 типа оценивалось в исследованиях SPARCL [1], IDEAL [14], TNT [12] и метаанализе этих исследований, проведенном D. Waters и соавт. [26]. Данные, полученные из этих работ, показали, что нарушения углеводного обмена на фоне приема аторвастатина являются дозозависимыми и риск развития СД 2 типа достоверно повышается только при интенсивной терапии высокой дозой препарата (80 мг/сут) [26].

Метаанализ, представленный N. Sattar и соавт. [21], включавший результаты 13 исследований, проведенных в 1994–2009 гг. и посвященных сравнению терапии статинами с плацебо (91 140 больных без СД на исходном уровне), обнаружил общее увеличение риска развития нового СД 2 типа с 4,5 % в контрольной группе до 4,89 % в группе статинотерапии (ОР 1,09, 95 % ДИ 1,02–1,17), при этом значимое повышение показателя на 18% было обнаружено только на фоне применения розувастатина. Новыми случаями диабета считали впервые выявленный врачом СД 2 типа, назначение нового антидиабетического препарата или уровень глюкозы в крови натощак, превышающий 7 ммоль/л (126 мг/дл).

Частота новых случаев СД 2 типа существенно варьировала в 13 исследованиях. Только в 2 исследованиях JUPITER и PROSPER обнаружено статистически значимое увеличение показателя на 26 и 32 % соответственно. Из оставшихся 11 исследований в 4 отмечалась статистически незначимая тенденция к снижению частоты новых случаев диабета, в то время как в 7 – наоборот, статистически незначимая тенденция к повышению такой частоты.

### Имеются ли различия, обусловленные специфичностью статинов?

Различия во влиянии статинов на углеводный обмен могут быть обусловлены типом назначенного статина (гидрофильный или липофильный), интенсивностью гиполипидемической терапии или популяцией лиц, включенных в

исследование. К гидрофильным статинам относятся правастатин и розувастатин, к липофильным — аторвастатин, ловастатин и симвастатин. Интенсивность гиполипидемической терапии определяется выраженной суточной дозой статина и степенью снижения содержания холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Возраст популяции лиц, включенных в исследование, и её другие клинические характеристики могут иметь отношение к различному действию статинов на углеводный обмен.

Т. Yamakawa и соавт. [27] провели ретроспективный анализ влияния аторвастатина 10 мг/сут, правастатина 10 мг/сут и питавастатина (Livalo) 2 мг/сут на гликемический контроль спустя 3 мес от начала гиполипидемической терапии. Отобранные случайным образом показатели гликемии натощак и уровни гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) оказались повышенными только в группе аторвастатина.

Результаты проспективного сравнительного изучения влияния на углеводный обмен аторвастатина 20 мг/сут и питавастатина 4 мг/сут, представленные на ежегодном заседании Американской коллегии кардиологов в 2011 г., свидетельствуют о значительном повышении уровней глюкозы натощак преимущественно у женщин при применении аторвастатина [11].

Изучение влияния розувастатина на величину соотношения содержания в крови аполипопротеидов В и А-I в сравнении с аторвастатином у больных СД 2 типа с дислипидемией в исследовании CORALL [24] показало ассоциацию высоких доз препаратов (40 и 80 мг/сут соответственно) со значительным повышением уровня HbA<sub>1c</sub> спустя 18 нед лечения, при этом средние значения уровня гликемии натощак существенно не различались.

В метаанализе, проведенном N. Sattar и соавт. [21], не обнаружено четких различий в диабетогенном действии липофильных статинов (ОР 1,10 в сравнении с плацебо) и гидрофильных препаратов (ОР 1,08). Суммарный анализ исследований по отдельным статинам свидетельствует о том, что в исследованиях с розувастатином риск возникновения СД 2 типа был значительно выше (ОР 1,18, 95 % ДИ 1,04–1,44). Отмечена незначительная тенденция к диабетогенному действию аторвастатина (ОР 1,14) и симвастатина (ОР 1,11), которая была еще менее выраженной для правастатина (ОР 1,03) и ловастатина (ОР 0,98). Полученные данные позволяют предположить наличие более выраженного диабетогенного эффекта у более мощных статинов, существенно снижающих уровень ХС ЛПНП. Результаты метарегиессионного анализа

указывают на то, что риск новых случаев СД на терапии статинами выше у пожилых пациентов, при этом на величину риска не влияет индекс массы тела и степень снижения ХС ЛПНП.

### **Доза статина как фактор риска диабетогенного эффекта**

Интенсивная статинотерапия высокими дозами продемонстрировала более выраженное снижение КВР за счет агрессивного снижения ХС ЛПНП по сравнению со средне- и низкодозовыми режимами лечения. Сравнительный анализ результатов контролируемых исследований с более мощными и менее мощными режимами статинотерапии позволяет предположить, что риск новых случаев СД выше при назначении более высоких суточных доз этих препаратов. Так, в исследовании PROVE-IT TIMI 22 [20] у пациентов с острым коронарным синдромом, принимавших 80 мг аторвастатина в сутки, уровень HbA<sub>1c</sub> был выше, чем у больных, получавших правастатин в дозе 40 мг/сут.

D.D. Waters и соавт. [26] сообщили о более высоком риске новых случаев СД при применении аторвастатина 80 мг/сут в сравнении с плацебо и тенденции к более высокому риску новых случаев заболевания при терапии аторвастатином 80 мг/сут в сравнении с аторвастатином 10 мг/сут или симвастатином 20 мг/сут.

И наоборот, в исследовании EFFECT не обнаружено повышения риска возникновения новых случаев диабета на более интенсивной статинотерапии, оцениваемой по выраженности снижения ХС ЛПНП [28]. За 5-летний период наблюдения не обнаружено ежегодных различий в конечных точках, таких как предикторы кардиальной смерти, выявленные при обследовании, возвратные острые ишемические события или новые случаи СД у пациентов, ранее госпитализированных по поводу острого инфаркта миокарда (ИМ). Однако через 5 лет наблюдения риск диабета был фактически ниже (различия статистически незначимы) в группах высокодозовой терапии статинами, в этих же группах выявлены ИМ миокарда и кардиальной смерти.

D. Preiss и соавт. [15] в 2011 г. опубликовали данные метаанализа по изучению влияния интенсивности статинотерапии на риск развития СД. Они изучили результаты обследования 32752 участников, у которых на момент включения в 5 рандомизированных контролируемых исследований не было СД 2 типа. Все исследования включали более 1000 участников, наблюдавшихся более 1 года. Проведен сравнительный анализ влияния высокодозовой и среднедозовой статинотерапии на возникновение случаев СД 2

типа. Новыми случаями СД считались: зарегистрированный врачом СД как побочный эффект статинотерапии; инициация лечения сахароснижающими препаратами; зарегистрированное дважды повышение уровня глюкозы крови выше 7 ммоль/л (126 мг/дл).

Диабет развился у 1149 (8,8 %) лиц, находившихся на высоких дозах статинов, и у 1300 (8,0 %) человек, получавших средние дозы статинов (ОР 1,12, 95 % ДИ 1,04–1,22). Случаи ССЗ зарегистрированы у 3134 (19,1%) участников исследований при применении высоких доз статинов и в 3550 (21,7 %) случаях при проведении среднедозовой статинотерапии. Таким образом, при назначении высоких доз статинов получено абсолютное увеличение частоты новых случаев СД 2 типа на 0,8 % и абсолютное снижение частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) на 2,6 %.

### Предостережения в интерпретации приведенных данных

#### 1. Особенности дизайна исследований

Данные, позволяющие предположить взаимосвязь между статинотерапией и более высоким риском возникновения СД 2 типа, первично исходят из обсервационных исследований. Дизайн этих исследований не был спланирован для ответа на этот вопрос, поэтому нельзя считать статинотерапию причиной развития СД, а появление новых случаев заболевания среди лиц, получавших статины, правильней расценивать как ассоциацию диабета со статинотерапией.

Определение новых случаев СД в различных исследованиях отличалось, строгий скрининг новых случаев заболевания часто не проводился. Во многих исследованиях случаи СД частично основывались на нестандартных, не учитывающих влияние других диабетогенных причин врачебных сообщениях.

Если статины снижают риск развития диабета, то результаты исследования WOSCOPS явно преувеличивают такое снижение, поскольку в этом исследовании использовалось нестандартное определение случаев диабета (повышение уровня глюкозы натощак  $> 126$  мг/дл плюс повышение показателя на 36 мг/дл от исходного уровня). Когда N. Sattar и соавт. [21] провели повторный анализ исследования WOSCOP с использованием более стандартного определения новых случаев СД, результаты оказались несколько заниженными.

С другой стороны, нестандартизованное врачебное сообщение может преувеличить побочный диабетогенный эффект статинов. N. Sattar и соавт. [21] также обнаружили, что, когда для

определения вновь возникшего диабета использовались только плазменные уровни глюкозы натощак, общий риск уменьшался и больше не имел статистической значимости (ОР 1,07, 95 % ДИ 0,97–1,17).

#### 2. Возможный диабетогенный эффект статинов у лиц с предрасположенностью к сахарному диабету

Возможно, что статины вызывают диабет только у лиц с более высоким исходным риском его развития. Отсюда следует, что диабетогенный эффект статинов имеет отношение только к определенным группам лиц и не может быть экстраполирован на общую популяцию.

В исследовании JUPITER 77 % пациентов, у которых на терапии розувастатином развился СД, уже при включении в исследование имели нарушения углеводного обмена натощак, а следовательно, относились к более высокой категории риска диабета [17]. Как известно, метаболический синдром (МС) в сочетании с другими факторами риска определяет предрасположенность к СД 2 типа. Так, в исследовании JUPITER 40 % пациентов, у которых возник впервые выявленный СД 2 типа, отвечали критериям МС. В исследовании PROSPER [23] именно МС преобладал среди пожилых пациентов, повышая риск возникновения новых случаев СД 2 типа.

D. Waters и соавт. [26], сгруппировав пациентов по факторам риска СД (нарушение гликемии натощак, ожирение, повышение уровня триглицеридов и АГ), обнаружили отсутствие различий в частоте возникновения новых случаев СД при среднедозовой и высокодозовой статинотерапии в случаях отсутствия у пациентов перечисленных факторов риска СД или в случае наличия хотя бы одного из них. Однако риск возникновения новых случаев СД на статинотерапии существенно возрастал, если у пациентов присутствовали три или четыре фактора риска.

P. Ridker и соавт. [18] подвергли повторному анализу данные на пациентов из исследования JUPITER, у которых не было ССЗ до включения в исследование. Оказалось, что в целом на 54 новых случая СД приходится предотвращение 134 ССС или смертей. При внутригрупповом анализе обнаружено снижение первичной конечной точки на 39 % и повышение частоты новых случаев диабета на 25 % у пациентов, которые до включения в исследование имели один или более факторов риска СД 2 типа (МС, дисгликемия натощак, ожирение или  $HbA_{1c} > 6\%$ ). У лиц без этих факторов риска терапия розувастатином привела к снижению частоты ССС на 52 % и не повышала частоту новых случаев СД 2 типа.

### Возможные объяснения диабетогенного действия статинов

Если бы сегодня был известен механизм, объясняющий ассоциацию статинов с СД, то с большей уверенностью можно было бы говорить о существовании причинно-следственной взаимосвязи. Сегодня предполагается множество объяснений тому, каким образом статины могут влиять на метаболизм глюкозы и чувствительность тканей к инсулину. Эти объяснения основываются на экспериментальных данных и клинических наблюдениях.

Теоретически статины могут улучшать чувствительность тканей к инсулину через их противовоспалительный эффект, поскольку воспалительные маркеры и провоспалительные цитокины тесно связаны с инсулинорезистентностью (ИР). Однако другие эффекты статинов могут неблагоприятно влиять на гликемический контроль при имеющемся СД.

В исследованиях *in vivo* показано, что не все, но отдельные статины вызывают гиперинсулинемию и снижают чувствительность тканей к инсулину дозозависимым путем. Отдельные статины снижают содержание в крови адипонектина и могут ухудшать гликемический контроль за счет менее выраженного влияния низких уровней адипонектина на пролиферацию и ангиогенез (антипролиферативные и антиангиогенные свойства адипонектина) [13].

Исследования *in vitro* и эксперименты на животных продемонстрировали способность аторвастатина снижать экспрессию белка GLUT4 (инсулинозависимого транспортера глюкозы) и повышать активность белка GLUT1 [10, 13]. Предполагается, что снижение биосинтеза изопреноидов или снижение инсулинового сигнала могут повлиять на транспорт глюкозы в адипоцитах и вызвать ИР. Результаты других исследований позволяют заключить, что дисрегуляция обмена внутриклеточного ХС может истощить функцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Нарушения биосинтеза убихинонов могут приводить к замедлению продукции аденозинтрифосфата и в дальнейшем снизить выработку инсулина поджелудочной железой [19].

Различное влияние статинов (аторвастатина, симвастатина, правастатина) на чувствительность тканей к инсулину вызывает споры относительно роли их липофильности и гиполипидемической мощности в происхождении этих различий [9, 10]. Считалось, что гидрофильные статины в меньшей степени захватываются внепеченочными клетками (адипоцитами, клетками поджелудочной железы) и, вероятно, в меньшей степени усугубляют ИР. Однако нали-

чие сильной ассоциации между гидрофильным розувастатином и частотой новых случаев СД 2 типа не подтверждает эту гипотезу [19]. К сожалению, сегодня единый причинный механизм диабетогенного действия статинов остается неизвестным, несмотря на различные теории, объясняющие этот феномен, поскольку отсутствуют убедительные данные о различном ответе чувствительности тканей к инсулину на различные статины. Более того, нет сведений и о различиях в клинических исходах диабетогенного эффекта, обнаруженных в ряде исследований.

### Баланс пользы статинотерапии и риска новых случаев сахарного диабета

Представляет интерес изучение соотношения прироста абсолютного риска новых случаев СД 2 типа на 0,4 % по данным метаанализов известных исследований и пользы статинотерапии с позиции снижения КВР.

Оценка соотношения пользы статинотерапии и риска её диабетогенного эффекта была выполнена N. Sattar и соавт. [21] на основании данных метаанализа СТТ (the Cholesterol Treatment Trialists), охватившего 71370 участников. За каждые 4 года наблюдения в сравнении с плацебо снижение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л (39 мг/дл) сопровождалось уменьшением частоты смертельных исходов ишемической болезни сердца (ИБС) в среднем на 5,4 случаев и настолько же случаев уменьшением частоты развития нефатального ИМ в пересчете на 225 пациентов. Аналогично польза статинотерапии оказалась еще выше для комбинированной конечной точки (инсульт, реваскуляризация и госпитализация). Польза назначения статинов резко контрастировала с риском диабетогенного эффекта за 4 года наблюдения (1 новый случай диабета на 255 пациентов).

D. Preiss и соавт. [15] подсчитали, что при лечении высокими дозами статинов в сравнении со средними частота новых случаев СД возрас- тала на 2 единицы в пересчете на 1000 пациентов в течение 1 года наблюдения (18,9 против 16,8 соответственно), что соответствовало 1 дополнительному случаю СД на каждые 498 пациентов ежегодно. Установлено, что за 1 год наблюдения у 1000 пациентов, получавших статины, частота крупных ССС уменьшилась в среднем на 6,5 случаев (51,0 против 44,5 на высокодозовом и среднедозовом режимах статинотерапии соответственно), что соответствовало предупреждению 1 ССС у 155 больных. Наибольшая польза от статинотерапии заключалась в снижении частоты реваскуляризаций после перенесенного нефатального ИМ. Повышение частоты

новых случаев СД на 12 % при назначении высоких доз статинов явно уступало пользе гиполипидемической терапии — снижению на 16 % частоты новых комбинированных ССС (ОР 0,84, 95 % ДИ 0,75–0,94).

Как сообщалось выше, в исследовании JUPITER польза от предупреждения ССС на статинотерапии явно превышала риск новых случаев СД независимо от наличия или отсутствия его факторов риска у пациентов, включенных в исследование [18].

### **Новые случаи сахарного диабета на статинотерапии и риск кардиоваскулярных событий в будущем**

В известных на сегодня исследованиях не обнаружено роста частоты ССС у лиц с новыми случаями СД на статинотерапии.

D. Waters и соавт. [26], проводя анализ трех исследований с высокими дозами аторвастатина, обнаружили, что крупные ССС наблюдались у 11,3 % лиц с новыми случаями СД, у 10,8 % пациентов без новых случаев СД (ОР 1,02, 95 % ДИ 0,77–1,35) и у 17,5 % больных с исходным диагнозом СД 2 типа.

Отсюда следует, что изменения содержания глюкозы в крови под влиянием статинотерапии не нужно рассматривать как фактор, одинаково повышающий частоту неблагоприятных ССС у лиц с новыми случаями СД и пациентов с давно установленным диагнозом СД 2 типа. Польза от снижения частоты ССС при применении статинов не уменьшалась у лиц с развившимися на фоне статинотерапии нарушениями углеводного обмена. Остается неясным, может ли означать повышение содержания глюкозы в крови при приеме статинов новый диагноз СД или это переходящий диабетогенный эффект. Например, тиазидные диуретики, как известно, также повышают уровень глюкозы крови, который затем начинает снижаться после прекращения многолетнего приема этих препаратов.

С другой стороны, 5-летнего периода наблюдения может оказаться недостаточно для уточнения влияния новых случаев СД при применении статинов на развитие ССС в будущем.

Более того, из-за широкого назначения статинов, иногда без учета КВР, даже при минимальной пользе риск потенциальных побочных эффектов может оказаться высоким, особенно в популяции лиц с низким КВР, у которых польза от применения статинов невелика.

С доказательной точки зрения даже в пределах отдельных подгрупп пациентов трудно опровергнуть существующую взаимосвязь между статинотерапией и новыми случаями СД. Дозо-

зависимый эффект такой взаимосвязи, обнаруженный в ряде исследований, дополнительно подтверждает её существование. Однако многие вопросы сегодня остаются без ответа: неизвестен механизм диабетогенного действия статинов, нет данных о популяционных различиях между отдельными представителями класса статинов и их суточными дозировками у лиц с МС и пациентов старших возрастных групп.

С клинической точки зрения нет современных доказательств, подтверждающих предположение о том, что повышение содержания глюкозы в крови, наблюдаемое при проведении гиполипидемической или гипотензивной терапии, ассоциирует с повышенным риском ССС, а возникновение последних указывает на прекращение пользы от проведенного лечения.

### **Продолжение статинотерапии у пациентов высокого риска**

У пациентов из категории умеренного и высокого риска, нуждающихся в первичной профилактике ССС, и пациентов высокого и очень высокого риска, нуждающихся в проведении вторичной профилактики ССС и принимающих статины, не стоит отказываться от статинотерапии или уменьшать дозы статинов на основании опасности развития новых случаев СД. Даже установленный сегодня умеренный риск развития диабета при назначении статинов не снижает кардиопротективную роль статинотерапии в группах лиц с умеренным и высоким риском.

У пациентов с факторами риска СД, такими как пожилой возраст или предиабет, ИР или МС, получающим статинотерапию по определенным причинам, статины не следует отменять, необходимо продолжать прием этих препаратов под более тщательным мониторингом уровня гликемии, сделав акцент у этих пациентов на важность проведения мероприятий по профилактике диабета, таких как снижение веса тела, соблюдение диеты и аэробные физические нагрузки.

Исследовательская группа Программы по профилактике диабета сообщила в возможности снижения частоты случаев СД на 58 % за трехлетний период наблюдения с помощью интенсификации мероприятий по изменению образа жизни (низкокалорийная диета со сниженным содержанием жиров в сочетании с умеренной физической активностью по 150 мин в неделю) по сравнению с обычными мероприятиями в популяциях риска [8].

### **Следует ли назначать статины более осторожно пациентам с более низким риском?**

Результаты крупнейшего метаанализа СТТ 27 рандомизированных клинических исследова-

ний [2] свидетельствуют о том, что снижение уровня ХС ЛПНП с помощью статинов снижает КВР даже у пациентов с низким риском ССС. Снижению уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л соответствует снижение на 21 % частоты крупных ССС (ИБС, инсульт или коронарная реваскуляризация).

Пропорциональное снижение частоты ССС наблюдалось как у лиц с умеренным (< 5 %) и высоким риском (5–10 %), так и у пациентов с очень высоким риском (> 10 %) и проявлялось преимущественно в снижении частоты нефатального ИМ и коронарных реваскуляризаций. В этих группах с общим количеством участников 53 152 чел. абсолютное снижение КВР на каждое снижение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л составляло 11 случаев ССС в пересчете на 1000 пациентов за 5-летний период наблюдения. Даже в популяции лиц с низким КВР снижение последнего с помощью статинов сравнительно благоприятно сочеталось с небольшим увеличением риска диабета. Следует отметить, что при анализе группы пациентов с самым низким КВР у них обнаружен средний уровень ХС ЛПНП, превышающий 3,4 ммоль/л (130 мг/дл). Поэтому в группах лиц с незначительной пользой статинотерапии в отношении дальнейшего снижения КВР (например, низкий риск, достигнутый успешной первичной профилактикой, без существенного повышения уровня ХС ЛПНП, особенно у лиц пожилого возраста) несложно оправдать более осторожное назначение статинов. Если же статины используются в группах лиц с низким риском, то целесообразно их назна-

чать только пациентам хотя бы с умеренным повышением ХС ЛПНП (> 3,4 ммоль/л), применяя при этом неагрессивную тактику снижения показателя и осуществляя регулярный мониторинг гликемии натощак.

### Выводы

Таким образом, в ходе последних исследований установлено, что приём статинов связан с повышением риска развития СД по сравнению с плацебо и что эта взаимосвязь является дозозависимой. Различные виды и дозы статинов связаны с абсолютно различным уровнем заболеваемости СД. Влияние различных статинов на углеводный обмен подлежит дальнейшему изучению, тем не менее, уже сейчас можно полагать, что небольшой риск развития СД (один дополнительный случай возникновения СД на 255 пациентов, получающих статины в течение 4 лет), связанный с применением статинов, уступает значительно выраженной пользе, связанной с профилактикой ССС (предотвращение девяти случаев осложнений у тех же 255 пациентов за те же 4 года наблюдения). По-видимому, с целью снижения диабетогенного эффекта статинов эти препараты не следует назначать в высоких суточных дозах, особенно лицам с факторами риска СД (нарушение гликемии натощак, ожирение, повышение уровня триглицеридов и АГ). Адекватной реакцией на возможность развития СД должна быть тщательная оценка рисков СД и ССЗ перед назначением статинотерапии и, при необходимости, периодический контроль уровня глюкозы и HbA<sub>1c</sub> на протяжении всего периода приема статинов.

### Список литературы

- Amarencu P., Bogouslavsky J., Callahan A. et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack // *N. Engl. J. Med.*— 2006.— Vol. 355.— P. 549—553.
- Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators, Mihaylova B., Emberson J., Blackwell L. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials // *Lancet.*— 2012.— Vol. 380.— P. 580—590.
- Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial // *Lancet.*— 2004.— Vol. 364.— P. 685—696.
- Collins R., Armitage J., Parish S. et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial // *Lancet.*— 2003.— Vol. 361.— P. 2005—2016.
- Freeman D.J., Norrie J., Sattar N. et al. Pravastatin and development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study // *Circulation.*— 2001.— Vol. 103.— P. 357—362.
- Keech A., Colquhoun D., Best J. et al. Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose—results from the LIPID trial // *Diabetes Care.*— 2003.— Vol. 26.— P. 2713—2721.
- Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V. et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure // *N. Engl. J. Med.*— 2007.— Vol. 357.— P. 2248—2261.
- Knowler W.C., Barret-Connor E., Fowler S.E. et al. Diabetes Prevention Program Research Group / Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // *N. Engl. J. Med.*— 2002.— Vol. 346.— P. 393—403.
- Koh K.K., Quon M.J., Han S.H. et al. Differential metabolic effects of pravastatin and simvastatin in hypercholesterolemic patients // *Atherosclerosis.*— 2009.— Vol. 204.— P. 483—490.
- Koh K.K., Quon M.J., Han S.H. et al. Atorvastatin causes insulin resistance and increases ambient glycemia in hypercholesterolemic patients // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2010.— Vol. 55.— P. 1209—1216.
- Kryzhanovskiy V., Gumprecht J., Zhu B. et al. Atorvastatin but not pitavastatin significantly increases fasting plasma glucose in patients with type 2 diabetes and combined dyslipidemia (abstract) // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2011.— Vol. 57.— P. E575—576.
- LaRosa J., Grundy S., Waters D. et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease // *N. Engl. J. Med.*— 2005.— Vol. 352.— P. 1425—1435.
- Nakata M., Nagasaka S., Kusaka I. et al. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control // *Diabetologia.*— 2006.— Vol. 49.— P. 1881—1892.
- Pedersen T., Faergeman O., Kastelein J. et al. High-dose atorvastatin vs. usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial // *JAMA.*— 2005.— Vol. 294.— P. 2437—2445.

15. Preiss D., Seshasai S.R., Welsh P. et al. Risk of incident diabetes with intensive dose compared with moderate dose statin therapy: a meta-analysis // *JAMA*.— 2011.— Vol. 305.— P. 2556—2564.
16. Rajpathak S.N., Kumbhani D.J., Crandall J. et al. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis // *Diabetes Care*.— 2009.— Vol. 32.— P. 1924—1929.
17. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— Vol. 359.— P. 2195—2207.
18. Ridker P.M., Pradhan A., MacFadyen J.G. et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial // *Lancet*.— 2012.— Vol. 380.— P. 565—571.
19. Rocco M.B. Statins and diabetes risk: fact, fiction, and clinical implications // *Cleveland Clin. J. Med.*— 2012.— Vol. 79, N 12.— P. 883—893.
20. Sabatine M.S., Morrow D.A., Glugliano R.P. et al. Implications of upstream glycoprotein IIb/IIIa inhibition and coronary artery stenting in the invasive management of unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a comparison of the Thrombolysis in Myocardial infarction (TIMI) III trial and the Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with Invasive or Conservative Strategy (TACTICS)-TIMI 18 trial // *Circulation*.— 2004.— Vol. 110 (Suppl. III).— P. 834—880.
21. Sattar N., Preiss D., Murray H. et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials // *Lancet*.— 2010.— Vol. 375.— P. 735—742.
22. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial // *Lancet*.— 2003.— Vol. 361.— P. 1149—1158.
23. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B. et al. PROSPER Study Group. Pravastatin in elderly individual at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial // *Lancet*.— 2002.— Vol. 360.— P. 1623—1630.
24. Simsek S., Schalkwijk C.G., Wolffenbuttel B.H. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on glycaemic control in type 2 diabetes—the CORALL study // *Diabet Med*.— 2012.— Vol. 29.— P. 628—631.
25. Tavazzi L., Maggioni A., Marchioli R. et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*.— 2008.— Vol. 372.— P. 1231—1239.
26. Waters D., Ho J., DeMicco D. et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2011.— Vol. 57.— P. 1535—1545.
27. Yamakawa T., Takano T., Tanaka S. et al. Influence of pitavastatin on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus // *J. Atheroscler. Thromb.*— 2008.— Vol. 15.— P. 269—275.
28. Yousef A., Tu J.V., Wang J. et al. The association of intensive statin therapy on long-term risks of cardiovascular events and diabetes following acute myocardial infarction (abstract) // *Circulation*.— 2012.— Vol. 125.— P. 859—860.

### В.А. Чернишов

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

## Статинотерапія й ризик розвитку нових випадків цукрового діабету 2 типу

В огляді обговорюються дані доказової медицини про діабетогенну дію статинів і пояснюється значення цього побічного явища статинотерапії для клінічної практики. Наведено аналіз діабетогенної дії окремих представників класу статинів. Обговорюється взаємозв'язок діабетогенного ефекту статинотерапії з добовою дозою препарату й чинниками ризику цукрового діабету (ЦД). Наведено ймовірні механізми діабетогенної дії статинів на підставі експериментальних даних і клінічних спостережень. На прикладі сучасних доказових даних розглядається баланс користі статинотерапії й ризику нових випадків ЦД, а також імовірність впливу останніх на розвиток кардіоваскулярних подій (КВП) у майбутньому. Надаються рекомендації із проведення статинотерапії в осіб з високим ризиком ЦД і пацієнтів з низьким ризиком КВП.

**Ключові слова:** статинотерапія, ризик, цукровий діабет 2 типу.

### V.A. Chernyshov

SI «National Institute of Therapy named after L.T. Malaya of NAMS of Ukraine», Kharkiv

## Statin therapy and the risk of development of new-onset diabetes mellitus

In the review some evidence data concerning diabetic action of statins are discussed and the implication of this adverse effect of statin therapy for clinical practice is explained. The analysis of diabetogenic action of some different representatives of statin class is adduced. The relationship between diabetogenic effect of statin therapy and daily dose of statin as well as with risk factors of diabetes mellitus (DM) is discussed. Some possible mechanisms of diabetogenic action of statins based on experimental data and clinical observations are given. Based on example of contemporary evidence data a balance of benefits of statin therapy and risk of new-onset DM as well as latter possible influence on the development of cardiovascular events (CVE) in the future are considered. Some recommendations for statin therapy in persons at high risk of DM and in patients at low risk of CVE are proposed.

**Key words:** statin therapy, risk, type 2 diabetes mellitus.