

Статины и сахарный диабет: риск и польза

Драпкина О. М., Корнеева О. Н.*, Шептулина А. Ф.

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова. Москва, Россия

Пациенты с сахарным диабетом (СД) составляют группу высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В настоящее время большинство клиницистов придерживаются тактики, направленной на интенсивное снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и артериального давления (АД) у пациентов с СД с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из классов препаратов, наиболее часто назначаемых больным СД, являются статины. В течение последних лет в литературе появляются сообщения об увеличении риска развития СД на фоне приема

статинов, которые вновь обратили внимание исследователей и клиницистов на вопрос безопасности их назначения пациентам, относящимся к категории высокого риска ССО. Данный обзор посвящен проблеме развития СД на фоне терапии статинами.

Ключевые слова: статины, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, β -клетки поджелудочной железы.

Поступила 12/11-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(6): 85-90

Statins and diabetes mellitus: risks and benefits

Drapkina O. M., Korneeva O. N. *, Sheptulina A. F.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Patients with diabetes mellitus (DM) are at a high risk of cardiovascular events (CVE). Currently, the predominant clinical strategy of the CVE prevention in DM patients is aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure levels. In this clinical group, statins are among the most widely used pharmacological agents. Recent clinical evidence suggests that statin therapy could be associated with an increased risk of DM. Both clinicians and researchers need to re-

evaluate the issue of statin safety in the patients at a higher CVE risk. This review focuses on the problem of DM development in statin-treated patients.

Key words: statins, diabetes mellitus, cardiovascular disease, pancreatic β -cells.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(6): 85-90

Результаты проведенных в течение двух последних десятилетий многоцентровых, клинических исследований (КИ) с участием 170 тыс. пациентов, продемонстрировали эффективность статинов в отношении уменьшения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1]. Статины хорошо зарекомендовали себя в качестве препаратов для первичной и вторичной профилактики осложнений атеросклероза, в т.ч. инсульта (МИ) [2].

Большинство терапевтических эффектов статинов обусловлены снижением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП). В соответствии с результатами КИ статины уменьшают интенсивность воспалительного процесса в стенке сосудов, риск формирования тромбов и улучшают функцию эндотелия. Значение перечисленных выше, так называемых плейотропных эффектов статинов, изучено недостаточно, и вопрос о степени влияния различных статинов на показатели заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) остается открытым [3].

Несмотря на то, что эффективность статинов в отношении профилактики ССЗ подтверждена результатами многочисленных рандомизированных КИ (РКИ), перед назначением препарата необходимо оценить возможные риски, связанные с терапией статинами у каждого конкретного пациента. Результаты двух крупных мета-анализов с участием 90 тыс. и 170 тыс. пациентов [4,5] показали, что снижение уровня ХС ЛНП на 1 ммоль/л

сопровождается уменьшением частоты нефатального инфаркта миокарда (ИМ), ишемического МИ, летальных исходов от ишемической болезни сердца (ИБС) и реваскуляризации миокарда на 20%. В соответствии с данными анализа терапия статинами не увеличивала частоту случаев рака, рабдомиолиза или повышения уровня креатинфосфокиназы (КФК). Однако авторы отмечали, что на фоне применения статинов повышение уровня печеночных трансаминаз наблюдалось значительно чаще, а количество случаев впервые выявленного сахарного диабета (СД) было достоверно больше, по сравнению с группой контрольной (ГК) [4, 5].

Новая интрига: сахарный диабет и статины

По оценкам экспертов распространенность СД среди различных возрастных групп составила 2,8% (171 млн.) в 2000г и достигнет 4,4% (366 млн.) в 2030г. Такой рост частоты СД обусловлен, главным образом, увеличением количества лиц, страдающих ожирением (Ож) и метаболическим синдромом (МС).

Хорошо известно, что пациенты с СД составляют группу высокого риска ССО. СД, наряду с артериальной гипертензией (АГ) и дислипидемией (ДЛП), является независимым фактором риска (ФР) заболеваний крупных артерий. Результаты исследования UKPDS (U.K. Prospective Diabetes Study) показали, что ДЛП, особенно повышение уровня ХС ЛНП, способствует увеличению риска развития ИБС у пациентов с СД [5]. Наиболее

распространенный вариант ДЛП при СД – повышение уровня триглицеридов (ТГ) и снижение содержания ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП). Средние концентрации ХС ЛНП у пациентов с СД сопоставимы с таковыми у пациентов без СД. Однако количество более чувствительных к окислению мелких и плотных частиц ЛНП у больных СД превышает аналогичный показатель у пациентов, не страдающих этой патологией, что способствует увеличению риска развития ССО у пациентов с СД [5]. Результаты Фремингемского исследования и полученные в последнее время данные предполагают, что СД способствует увеличению риска развития ИБС и МИ в 2-4 раза [6]. Более того, частота летальных исходов вследствие ИМ и МИ выше среди пациентов с СД, что подчеркивает необходимость первичной профилактики ССО у данной категории больных.

Практически все руководства по ведению пациентов с СД содержат рекомендации, обосновывающие необходимость интенсивного снижения уровня ХС ЛНП и артериального давления (АД) с целью уменьшения риска развития ССЗ [7, 8]. В то же время, данные недавно проведенного исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) показывают, что интенсивный контроль АД и терапия гиполипидемическими препаратами в высоких дозах не приводят к увеличению показателей выживаемости пациентов с СД, однако могут иметь ряд преимуществ в группах высокого риска [9].

По мере увеличения количества пациентов, получающих статины, возникает вопрос о безопасности применения препаратов данного класса. Взаимосвязь между терапией статинами и частотой впервые выявленного СД изучена недостаточно и таит в себе множество противоречий [10].

В первом рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании WOSCOP (West of Scotland Coronary Prevention Study) с участием 5974 пациентов, опубликованном в 2001г, было показано, что применение правастатина в дозе 40 мг/сут. сопровождается уменьшением риска развития СД на 30% (относительный риск (ОР) 0,7; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,5- 0,99) [11]. Указанные результаты могут быть обусловлены применением дополнительного нестандартизованного критерия для постановки диагноза СД – увеличения уровня глюкозы натощак на 36 мг/дл по сравнению с исходным значением. Такое протективное действие статинов не было подтверждено результатами последующих исследований с применением симвастатина [12], правастатина [13-16] и аторвастатина [17]. Результаты исследования JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) [18], свидетельствовавшие об увеличении частоты случаев впервые выявленного СД среди пациентов, принимающих розувастатин (ОР 1,25; 95% ДИ 1,05-1,49), вновь обратили внимание на проблему взаимосвязи между терапией статинами и риском развития СД.

В один из недавно проведенных мета-анализов [19] были включены 13 крупных РКИ по изучению исходов ССЗ с участием >1 тыс. пациентов и периодом динамического наблюдения >1 года каждое (всего 91140 пациентов). Несмотря на то, что абсолютная частота событий в различных исследованиях значительно отличалась, терапия статинами сопровождалась достоверным увеличением частоты случаев впервые выявленного СД (ОР 1,09) (таблица 1). По результатам мета-анализа риск

развития СД был выше у пациентов старших возрастных групп. Авторы подчеркивают, что увеличение частоты случаев впервые выявленного СД на 18% среди пациентов, получавших розувастатин, по-видимому, обусловлено тем, что в анализ были включены два исследования с участием пациентов с сердечной недостаточностью (СН), исходно имеющих повышенный риск СД. Результаты исследования PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) также продемонстрировали статистически значимое увеличение частоты случаев впервые выявленного СД на 32% среди пациентов, получавших правастатин. В другом мета-анализе, включившем 76 РКИ [16] оценивали частоту впервые выявленного СД на основании данных 17 исследований с участием 111 тыс. пациентов. Авторы рассчитали, что ОР развития СД на фоне приема статинов составляет 9%. Был проведен мета-анализ пяти исследований с участием 51619 пациентов; СД был диагностирован у 1943 больных [10], таким образом, риск развития СД составил 13% (ОР 1,13; 95% ДИ 1,03-1,23).

Оценивали риск развития СД среди пациентов, получавших аторвастатин, на основании результатов трех крупных исследований – TNT: аторвастатин 80 мг/сут. vs аторвастатин 10 мг/сут. у пациентов с ИБС), IDEAL: аторвастатин 80 мг/сут. vs симвастатин 20 мг/сут. у пациентов, перенесших ИМ и SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels): аторвастатин vs плацебо у пациентов с недавно перенесенным МИ или транзиторной ишемической атакой (ТИА). В соответствии с данными анализа прием аторвастатина в дозе 80 мг/сут. сопровождался повышенным риском развития СД по сравнению с гр. плацебо в исследовании SPARCL. В двух других исследованиях отмечалась стойкая тенденция к увеличению количества случаев впервые выявленного СД на фоне терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут. по сравнению с приемом аторвастатина или симвастатина в более низких дозах (таблица 2). Таким образом, результаты, полученные [20], подтверждают данные мета-анализа [19], и показывают, что риск развития СД на фоне лечения статинами увеличивается не только с возрастом, но и при приеме препаратов в более высокой дозе, а также терапии более мощными статинами. Было отмечено, что существует возможность предсказать вероятность возникновения СД у каждого конкретного пациента на основании анализа уже известных ФР: уровень глюкозы натощак, индекс массы тела (ИМТ), АГ и повышенное содержание ТГ. Риск развития СД составляет 25% при наличии у пациента всех четырех ФР и лишь 2% при отсутствии ФР [20].

По данным исследований статистически значимое увеличение частоты развития СД наблюдалось среди пациенток европеоидной расы, испанок и азиаток – 49%, 57% и 78%, соответственно. Недостоверное увеличение риска развития СД на 18% на фоне приема статинов наблюдалось у афроамериканцев, составлявших ~8,3% исследуемой популяции. Более того, у женщин с наиболее низким ИМТ (<25 кг/м²) частота возникновения СД была выше по сравнению с женщинами, страдающими Ож. Такой феномен, по-видимому, обусловлен различиями в фенотипе или гормональном статусе. Указанные данные были также подтверждены результатами мета-анализа [10], которые установили статистически значимую связь между такими факторами, как возраст (p=0,029) и женский пол (p=0,002), и повышенным

Таблица 1

Терапия статинами и риск развития СД

Статин	ОР (95 % ДИ)
Все пациенты (n=91 140)	1,09 (1,02–1,17)
Аторвастатин (n=7773)	1,14 (0,89–1,46)
Симвастатин (n=18 815)	1,11 (0,97–1,26)
Розувастатин (n=24 714)	1,18 (1,04–1,33)
Правастатин (n=33 627)	1,03 (0,90–1,19)
Ловастатин (n=6211)	0,98 (0,70–1,38)

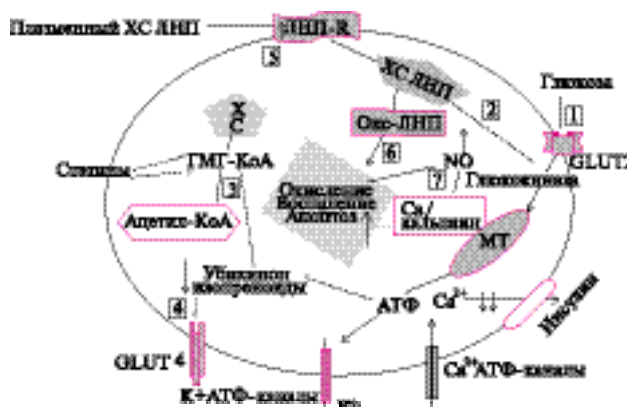
риском развития СД. Однако, при учете двух факторов одновременно, только пол (повышенный риск среди женщин) оказывал статистически значимое влияние на частоту случаев впервые диагностированного СД.

Вопрос о частоте и риске развития СД на фоне терапии статинами имеет значение для клинической практики, поскольку СД рассматривается в качестве эквивалента ИБС. Поэтому следует определить возможные клинические изменения, предрасполагающие к возникновению СД, влияние статинов на уровень глюкозы крови у пациентов с СД и без него, а также эффективность статинов у пациентов с СД и предшествующими ему состояниями, такими как инсулинорезистентность (ИР) и МС. Результаты анализа данных 345 тыс. пациентов из Veteran Affairs Healthcare System показывают, что после поправки на возраст, а также на прием аспирина, β -адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, уровень глюкозы натощак на фоне терапии статинами увеличился на 2 мг/дл – 7 мг/дл vs 5 мг/дл у пациентов, не получавших статины ($p < 0,0001$) у пациентов без СД и на 7 мг/дл – 39 мг/дл vs 32 мг/дл у пациентов, не получавших статины ($p < 0,0001$) у пациентов с СД [21]. Высокую достоверность результатов, полученных в данном исследовании, следует сопоставлять с низкой клинической значимостью таких изменений: абсолютный риск развития СД на фоне терапии статинами составляет 1 случай на 1 тыс. пациент-лет [19].

В недавно выполненном систематическом обзоре [22], включавшем 16 РКИ с участием 1146 пациентов без СД, проведена оценка влияния статинов на чувствительность к инсулину. Результаты работы свидетельствуют об отсутствии у статинов, как класса препаратов, влияния на вышеуказанный показатель: стандартизованное стандартное отклонение (SMD) – 0,084; 95 % ДИ -0,210 до 0,042. Однако было показано, что правастатин статистически значительно увеличивает чувствительность к инсулину – SMD 0,342; 95% ДИ 0,032–0,621, в то время как симва- статин уменьшает ее – SMD –0,321; 95% ДИ –0,526 до –0,117. Хорошо известно, что между секрецией инсулина и чув- ствительностью к инсулину существует параболическая зависимость. Следовательно, изменение последнего показателя не обязательно приведет к возникновению нарушения толерантности к глюкозе (НТГ). Поэтому, наиболее вероятным объяснением способности статинов увеличивать риск СД является нарушение секреции инсу- лина β -клетками поджелудочной железы (рисунок 1).

Нарушение захвата глюкозы и секреции инсулина

Глюкоза транспортируется в β -клетки поджелудочной железы посредством транспортера глюкозы 2 типа (GLUT2). В них происходит фосфорилирование глюкозы под действием глюкокиназы с образованием глюкозо-6-фосфата, который участвует в метаболическом пути, включающем закрытие аденозинтрифосфат (АТФ)-зависимых калиевых



Примечание: (1) Поступление глюкозы в β -клетки поджелудочной железы через транспортер глюкозы (GLUT2); фосфорилирование глюкозы с участием глюкокиназы с образованием глюкозо-6-фосфата сопровождается закрытием АТФ-зависимых калиевых каналов, деполаризацией клеточной мембраны, а также поступлением кальция в β -клетки поджелудочной железы. В результате происходит секреция инсулина. Статины могут подавлять данный процесс [15, 16]. (2) Уменьшение синтеза холестерина de-novo приводит к избыточному поступлению в β -клетки ХС ЛНП, который угнетает активность глюкокиназы. (3) Блокада ГМГ-КоА-редуктазы вызывает снижение образования убихинона (коэнзима Q10 (CoQ10)), что приводит к подавлению секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы за счет уменьшения синтеза АТФ [17]. (4) Статины угнетают активность ГМГ-КоА-редуктазы и подавляют синтез изопrenoидов, что приводит к уменьшению экспрессии GLUT4 на поверхности адипоцитов и снижает поступление в них глюкозы. (5) Угнетение активности ГМГ-КоА-редуктазы сопровождается увеличением экспрессии рецепторов ХС ЛНП, что вызывает избыточное поступление ХС ЛНП в клетки. (6) Окисление ХС, поступившего из плазмы крови, способствует активации цепи воспалительных реакций, что приводит к нарушению функции β -клеток – в частности, секреции инсулина – а также повреждению последних. (7) Более того, индуцированная цитокинами избыточная продукция NO сопровождается индукцией апоптоза β -клеток поджелудочной железы посредством активации кальпаина [21]. МТ – митохондрии; АТФ – аденозинтрифосфат; ХС – холестерин, синтезированный de-novo; GLUT2 – транспортер глюкозы 2 типа; GLUT4 – транспортер глюкозы 4 типа; ГМГ-КоА – 3-гидроксиметил-3-метилглутарил коэнзим А редуктаза; ЛНП – липопротеины низкой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности (поступает из плазмы); ЛНП-R – рецептор ЛНП; ОКС-ЛНП – окисленная форма ЛНП; NO – оксид азота (Uchechukwu K. Sampson et al. [2]).

Рис. 1 Возможные механизмы нарушения метаболизма глюкозы на фоне терапии статинами.

каналов, деполаризацию клеточной мембраны, а также поступление кальция в β -клетки поджелудочной железы через кальциевые каналы L-типа. В результате происходит выделение инсулина посредством экзоцитоза инсулин-содержащих гранул [23]. В литературе представлены данные о том, что статины подавляют постпрандиальную секрецию инсулина [24]. В исследованиях на крысах было показано, что при выращивании культуры клеток в присутствии статинов происходит уменьшение секреции инсулина вследствие подавления стимулированного глюкозой входа кальция в β -клетки через кальциевые каналы L-типа и снижения внутриклеточной концентрации кальция. Сопоставимые результаты были получены в другом исследовании с применением линии β -клеток, клеток

Частота случаев впервые выявленного СД (%) в SPARCL, TNT, IDEAL.

Исследование	Аторвастатин 80 мг/сут.	ГК	ОР (95 % ДИ)	p
SPARCL	8,71	6,06	1,37 (1,08–1,75)	0,011
TNT	9,24	8,11	1,10 (0,94–1,29)	0,226
IDEAL	6,40	5,59	1,19 (0,98–1,43)	0,072

MIN6, в котором авторы продемонстрировали, что терапия высокими дозами липофильных, но не гидрофильных статинов, сопровождается уменьшением секреции инсулина за счет подавления активности ГМГ-КоА-редуктазы или цитотоксического действия. Статины угнетают образование убихинона (коэнзима Q10 (CoQ10)), одного из компонентов цепи переносчиков электронов в митохондриях, что приводит к подавлению секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы за счет уменьшения синтеза АТФ [24]. Также, в соответствии с данными исследований *in vitro* и *in vivo* [25], статины уменьшают экспрессию другого транспортера глюкозы – GLUT4, способствующего поступлению глюкозы в адипоциты и увеличивают экспрессию GLUT1 в культуре предшественников адипоцитов и у мышей, что способствует формированию НТГ [25,26]. Результаты другого исследования [27] предполагают, что такое действие статинов обусловлено подавлением образования изопреноидов, промежуточных метаболитов реакции синтеза ХС, поскольку введение мевалоната, предшественника изопреноидов, вызывает обратное развитие указанных эффектов [25,27]. С другой стороны, было показано, что повышение уровня ХС сопровождается угнетением активности глюкокиназы – фермента, ограничивающего скорость метаболизма глюкозы, – и, следовательно, уменьшением секреции инсулина [28].

В качестве дополнительной причины увеличения частоты СД при приеме статинов рассматривается возможность развития СД у пациентов высокого риска при исходно существующем НТГ. Например, у 77 % пациентов терапевтической группы исследования JUPITER, у которых было зафиксировано возникновение СД в течение периода динамического наблюдения, отмечалось увеличение уровня глюкозы натощак на момент включения в исследование. Это неудивительно, поскольку одним из критериев включения в исследования JUPITER являлось повышение содержания С-реактивного белка (СРБ), воспалительного маркера, связанного с более высоким риском развития СД.

Результаты нескольких исследований показали, что применение статинов сопровождается незначительным увеличением уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) [12,29]. Данные исследования PROVE-IT TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) продемонстрировали, что терапия аторвастатином в дозе 80 мг/сут., а также терапия правастатином в дозе 40 мг/сут. незначительно увеличивала содержание HbA1c (в гр. аторвастатина – 0,37%, в гр. правастатина – 0,18%), однако статистически значимое повышение концентрации HbA1c >6% наблюдалось только на фоне приема аторвастатина – ОР 1,84 [95% ДИ 1,52–2,22] ($p < 0,0001$) [30]. Сопоставимые результаты были получены в двух других японских исследованиях с участием пациентов без СД, согласно которым терапия аторвастатином, но не правастатином сопровождалась увеличением уровня HbA1c [25].

Прием симвастатина, но не правастатина способствовал уменьшению чувствительности к инсулину и уровня адипонектина [31]. Было продемонстрировано, что лечение симвастатином и аторвастатином, но не правастатином сопровождается уменьшением секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы [32]. В соответствии с результатами краткосрочного сравнительного КИ терапии розувастатином и аторвастатином у пациентов с МС статистически значимые различия в уровнях глюкозы натощак и показателях гомеостатической модели для оценки ИР (HOMA-IR – homeostasis model assessment – insulin resistance), измеренных через 6 нед. после начала исследования, между терапевтическими гр. и ГК не получены.

Воспаление β-клеток поджелудочной железы, реакции окисления и апоптоз

Несмотря на достаточно хорошо изученное противовоспалительное действие статинов, подавление синтеза ХС *de novo* способствует развитию иммунного воспаления β-клеток поджелудочной железы. Угнетение функции ГМГ-КоА-редуктазы сопровождается увеличением экспрессии рецепторов к ЛНП и, соответственно, поступлением ХС ЛНП в клетки, метаболизм которого отличается от метаболизма ХС, синтезируемого *de novo*. Окисление ХС, поступившего из плазмы крови, способствует активации внутриклеточных систем врожденного и приобретенного иммунитета, что приводит к воспалению β-клеток поджелудочной железы с нарушением структуры и функции последних, а, следовательно, уменьшению секреции инсулина [33–37]. Было показано, что избыточное образование оксида азота (NO) сопровождается индукцией апоптоза β-клеток поджелудочной железы посредством активации кальпаина – кальций-чувствительной протеазы. Известно, что липопротеины высокой плотности (ЛВП) оказывают протективное действие на β-клетки, в то время как ЛНП индуцируют апоптоз β-клеток, особенно после окисления [38–40]. Следует отметить, что воспаление, окисление и апоптоз – эти процессы могут быть индуцированы повышенным содержанием поступающего из плазмы ХС ЛНП на фоне уменьшения синтеза ХС *de novo* – могут участвовать в патогенезе СД у пациентов, получающих статины. Принимая во внимание тот факт, что с возрастом происходит уменьшение количества β-клеток поджелудочной железы, описанные выше отрицательные эффекты более выражены у пожилых пациентов, вероятно, поэтому риск развития СД у данной категории больных выше [19].

Соотношение польза-риск

Ни один из лекарственных препаратов не лишен побочных эффектов (ПЭ). У пациентов с повышенным риском ССЗ терапия статинами сопровождается выраженным уменьшением частоты тяжелых ССО и летальных исходов, независимо от наличия СД [41]. Поскольку на долю ССЗ приходится ~2/3 летальных исходов у пациентов с СД, уменьшение этого показателя на фоне приема

статинов может оказаться достаточным для продолжения применения препаратов данной группы, несмотря на возможный риск развития СД.

В последнее время в литературе появляется все больше данных о влиянии статинов на формирование и выраженность диабетической микроангиопатии (ДМА) в связи с повышением риска ее возникновения при наличии ДЛП [42]. Результаты небольших исследований с участием пациентов с ДЛП показали, что статины могут замедлять прогрессирование ретинопатии и уменьшать объем и количество твердых экссудатов, а также отложения липидов в субфовеолярной области [42-44]. Данные экспериментальных и КИ предполагают наличие взаимосвязи между ДЛП и прогрессированием диабетической нефропатии, а также наличие у статинов нефропротективного действия [42-44]. Опубликовано гораздо меньше доказательств положительного влияния статинов на вероятность возникновения и выраженность нейропатии, однако имеющиеся данные представляются обнадеживающими [45].

Статины не единственный класс препаратов, уменьшающих риск развития ССО и одновременно увеличивающих риск возникновения СД. В частности, хорошо известно, что прием атипичных нейролептиков, β -адреноблокаторов, тиазидных диуретиков и никотиновой кислоты ассоциирован с высоким риском СД, но эти препараты остаются в арсенале практикующих врачей вследствие благоприятного соотношения риск-польза.

Данные, полученные группой по совместному изучению гиполипидемической терапии [4], показывают, что

для возникновения одного случая впервые выявленного СД на фоне терапии статинами необходимо, чтобы 255 пациентов (95% ДИ 150-852) принимали препараты в течение 4 лет [19]. Впрочем, прием статинов 255 пациентами в течение того же периода времени позволит избежать 9 различных ССО: летальный исход, МИ, ИМ и операцию реваскуляризации миокарда, что значительно превышает риск развития СД (соотношение риск-польза 1:9). Эффективность статинов не зависит от варианта СД, типа гиперлипидемии, анамнеза ССЗ, а также индивидуальных особенностей пациента [22]. Следовательно, возможный риск возникновения СД не должен препятствовать назначению статинов пациентам с умеренным и высоким риском ССО с целью первичной и вторичной профилактики. В то же время у пациентов с низким риском ССО в качестве основного подхода к терапии следует рассматривать традиционные мероприятия по модификации образа жизни.

Заключение

Статины таят в себе много загадок, которые волнуют современный медицинский мир. Механизмы влияния статинов на метаболизм глюкозы противоречивы и требуют дальнейшего изучения. С одной стороны, статины у больных СД значимо снижают риск ССО, с другой — имеются данные об увеличении заболеваемости СД на фоне их приема. Поскольку СД является эквивалентом ИБС, в настоящее время практикующим врачам не стоит опасаться назначать статины как пациентам с ССЗ, так и больным СД.

Литература

1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, 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: 1670-81.
2. Uchechukwu K Sampsona, MacRae F. Lintona, Sergio Fazioa. Are statins diabetogenic? *Curr Opin Cardiol* 2011; 26(4): 342-7.
3. Jonas Rutishauser. Statins in clinical medicine. *Swiss Med Wkly* 2011.
4. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. 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.
5. Mills EJ, Wu P, Chong G, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM* 2011; 104(2): 109-24.
6. McCarron P, Greenwood R, Elwood P, et al. The incidence and aetiology of stroke in the Caerphilly and Speedwell Collaborative Studies II: risk factors for ischaemic stroke. *Public Health* 2001; 115: 12-20.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2008. *Diabetes Care* 2008; 31(Suppl 1): S12-54.
8. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110(2): 227-39.
9. Justin W. Timbie, Rodney A. Hayward, Sandeep Vijan. Variation in the net benefit of aggressive cardiovascular risk factor control across the US diabetes population. *Arch Intern Med* 2010; 170(12): 1037-44.
10. Swapnil N. Rajpathak, Dharam J. Kumbhani, Jill Crandall, et al. Statin Therapy and Risk of Developing Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Diabetes Care* 2009; 32(10): 1924-9.
11. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, 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: 357-62.
12. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-16.
13. Results of the low-dose (20 mg) pravastatin GISSI Prevenzione trial in 4271 patients with recent myocardial infarction: do stopped trials contribute to over-all knowledge? GISSI Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico). *Ital Heart J* 2000; 1: 810-20.
14. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 2998-3007.
15. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1155-63.
16. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-30.
17. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. 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 multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
18. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.
19. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375(9716): 735-42.
20. Waters DD. Predictors of New-Onset Diabetes in Patients Treated With Atorvastatin. Results From 3 Large Randomized Clinical Trials. *JACC* 2011; 57: 1535-45.
21. Sukhija R, Prayaga S, Marashdeh M, et al. Effect of statins on fasting plasma glucose in diabetic and nondiabetic patients. *J Investig Med* 2009; 57: 495-9.

22. Baker WL, Talati R, White CM, Coleman CI. Differing effect of statins on insulin sensitivity in nondiabetics: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 98–107.
23. Kruit JK, Brunham LR, Verchere CB, Hayden MR. HDL and LDL cholesterol significantly influence beta-cell function in type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Lipidol* 2010; 21: 178–85.
24. Mabuchi H, Higashikata T, Kawashiri M, et al. Reduction of serum ubiquinol-10 and ubiquinone-10 levels by atorvastatin in hypercholesterolemic patients. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12: 111–9.
25. 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; 49: 1881–92.
26. Kanda M, Satoh K, Ichihara K. Effects of atorvastatin and pravastatin on glucose tolerance in diabetic rats mildly induced by streptozotocin. *Biol Pharm Bull* 2003; 26: 1681–4.
27. Chamberlain LH. Inhibition of isoprenoid biosynthesis causes insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 2001; 507: 357–61.
28. Hao M, Head WS, Gunawardana SC, et al. Direct effect of cholesterol on insulin secretion: a novel mechanism for pancreatic beta-cell dysfunction. *Diabetes* 2007; 56: 2328–38.
29. Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *JACC* 2007; 49: 2129–38.
30. Sabatine MS, Wiviott SD, Morrow DA, et al. High-dose atorvastatin associated with worse glycemic control: A PROVE-IT TIMI 22 substudy (Abstract). *Circulation* 2004; 110: S834.
31. Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Differential metabolic effects of pravastatin and simvastatin in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2009; 204: 483–90.
32. Ishikawa M, Okajima F, Inoue N, et al. Distinct effects of pravastatin, atorvastatin, and simvastatin on insulin secretion from a beta-cell line, MIN6 cells. *J Atheroscler Thromb* 2006; 13: 329–35.
33. Donath MY, Boni-Schnetzler M, Ellingsgaard H, Ehses JA. Islet inflammation impairs the pancreatic beta-cell in type 2 diabetes. *Physiology (Bethesda)* 2009; 24: 325–31.
34. Ehses JA, Lacraz G, Giroix MH, et al. IL-1 antagonism reduces hyperglycemia and tissue inflammation in the type 2 diabetic GK rat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 13998–4003.
35. Ehses JA, Perren A, Eppler E, et al. Increased number of islet-associated macrophages in type 2 diabetes. *Diabetes* 2007; 56: 2356–70.
36. Boni-Schnetzler M, Thorne J, Parnaud G, et al. Increased interleukin (IL)-1beta messenger ribonucleic acid expression in beta-cells of individuals with type 2 diabetes and regulation of IL-1beta in human islets by glucose and auto-stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4065–74.
37. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2007; 356: 1517–26.
38. Abderrahmani A, Niederhauser G, Favre D, et al. Human high-density lipoprotein particles prevent activation of the JNK pathway induced by human oxidised low-density lipoprotein particles in pancreatic beta cells. *Diabetologia* 2007; 50: 1304–14.
39. Cnop M, Hannaert JC, Gruppings AY, Pipeleers DG. Low density lipoprotein can cause death of islet beta-cells by its cellular uptake and oxidative modification. *Endocrinology* 2002; 143: 3449–53.
40. Roehrich ME, Mooser V, Lenain V, et al. Insulin-secreting beta-cell dysfunction induced by human lipoproteins. *J Biol Chem* 2003; 278: 18368–75.
41. Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, et al. Influence of low/high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation* 2001; 104: 3046–51.
42. Leiter LA. The prevention of diabetic microvascular complications of diabetes: is there a role for lipid lowering? *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 68(Suppl.2): S3–14.
43. Sen K, Misra A, Kumar A, Pandey RM. Simvastatin retards progression of retinopathy in diabetic patients with hypercholesterolemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 56: 1–11.
44. Gupta A, Gupta V, Thapar S, Bhansali A. Lipid-lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 675–82.
45. Li M, Nishimura H, Kusano KF, et al. Neuronal nitric oxide synthase mediates statin-induced restoration of vasa nervorum and reversal of diabetic neuropathy. *Circulation* 2005; 112: 93–102.