

С.В. ШАЛАЕВ, д.м.н., профессор, З.М. САФИУЛЛИНА, д.м.н., профессор
Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, Центр сердца и сосудов ГБУЗ Тюменской области
«Областная клиническая больница №1»

ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ НОВЫХ СЛУЧАЕВ САХАРНОГО ДИАБЕТА

В последние годы в литературе появляются данные об увеличении риска возникновения новых случаев СД на фоне приема статинов. В обзоре рассматриваются исследования последних лет, посвященные данной проблеме, возможные механизмы нарушения метаболизма глюкозы на фоне терапии статинами. Анализируются целевые уровни атерогенных липидов у пациентов с СД и метаболическим синдромом.

Ключевые слова:

статины
сахарный диабет
сердечно-сосудистые осложнения
целевой уровень липидов и липопротеидов

О тношение риска и преимуществ каждого препарата нуждается в постоянном пересмотре по мере накопления новых данных. Все это, безусловно, касается вопросов применения ингибиторов 3-гидрокси-3 метилглутарил кофермент А (ГМГ-КоА) редуктазы (статинов).

В последние годы обсуждается проблема, связанная с возможным увеличением риска развития сахарного диабета (СД) 2-го типа на фоне лечения статинами. Опубликованные недавно результаты метаанализа [1] 17 рандомизированных клинических исследований, в которые было включено 113 394 пациента, показали, что разные типы и дозы статинов проявляют различный потенциал к увеличению частоты возникновения новых случаев СД. Согласно данным метаанализа, низкий риск возникновения случаев СД в сравнении с плацебо ассоциировался с правастатином в дозе 40 мг в сутки (отношение рисков 1,07, 95% ДИ 0,86–1,30). Аторвастатин в дозе 80 мг в сутки ассоциировался с промежуточным риском возникновения СД (отношение шансов 1,15, 95% ДИ 0,90–1,50), причем подобные результаты воспроизводились и при умеренных дозах. Наиболее выраженным оказалось действие розувастатина, который в дозе 20 мг/сут ассоциировался с увеличением риска СД на 25% по сравнению с плацебо (отношение рисков 1,25, 95% ДИ 0,82–1,90).

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ СТАТИНОВ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ НОВЫХ СЛУЧАЕВ СД

В настоящее время не существует единого мнения относительно патогенетических механизмов влияния статинов на возникновение СД.

В работе L.H. Chamberlain (2001) показано, что инсулинорезистентность на фоне терапии статинами может возникать за счет влияния на процесс образования мембранного белка-транспортера глюкозы – SLC2A4 (ГЛЮТ-4), при этом эффект статинов устраняется под действием предшественника изопреноида – мевалоната [2].

Возникновению статин-индуцированной инсулинорезистентности способствует дисфункция инсулиновых рецепторов и/или рецепторов инсулиноподобного фактора роста в результате нарушения гликозилирования [3].

В работе О.М. Драпкиной [4] выделяются следующие основные механизмы влияния статинов на углеводный обмен:

- Статины подавляют секрецию инсулина, осуществляемую в результате поступления глюкозы в β -клетки поджелудочной железы через транспортер глюкозы GLUT2, ее последующее фосфорилирование при участии глюкокиназы с образованием глюкозо-6-фосфата, что сопровождается закрытием АТФ-зависимых калиевых каналов, деполяризацией клеточной мембраны, а также поступлением кальция в β -клетки поджелудочной железы [5, 6].

- Снижение синтеза холестерина de-novo приводит к избыточному поступлению в β -клетки ХС ЛНП, который угнетает активность глюкокиназы.

- Подавление синтеза убихинона (CoQ10), эссенциального фактора, обеспечивающего транспорт электронов в митохондриях, может приводить к замедлению образования АТФ в β -клетках поджелудочной железы, способствуя задержке высвобождения инсулина из клеток [7].

- Ингибируя активность ГМГ-КоА-редуктазы, статины подавляют синтез изопреноидов, что приводит к уменьшению экспрессии GLUT4 на поверхности адипоцитов и снижает поступление в них глюкозы.

- Снижение уровня атерогенных липидов на фоне угнетения активности ГМГ-КоА-редуктазы сопровождается увеличением экспрессии рецепторов ХС ЛНП, что вызывает избыточное поступление ХС ЛНП в клетки.

- Окисление ХС способствует активации цепи воспалительных реакций, что приводит к нарушению функции и повреждению β -клеток поджелудочной железы и последующему снижению секреции инсулина.

■ Избыточная продукция NO, индуцированная цитокинами, индуцирует апоптоз β -клеток поджелудочной железы посредством активации кальпаина [8].

ОСНОВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СТАТИНОВ ПОСЛЕДНИХ ЛЕТ, В КОТОРЫХ ОЦЕНИВАЛСЯ РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ НОВЫХ СЛУЧАЕВ САХАРНОГО ДИАБЕТА

В недавно опубликованном метаанализе более агрессивная терапия высокими дозами статинов в сравнении с терапией умеренными дозами ассоциировалась с большим риском возникновения СД за время наблюдения [9]. Исследование включало более 1 000 пациентов, наблюдение за которыми продолжалось более 1 года. Среди 32 752 пациентов без СД в исходном состоянии, участвовавших в 5 испытаниях статинов, СД развился у 1 449, распределенных к терапии интенсивными дозами, и у 1 300 – к терапии умеренными дозами. Всего было зарегистрировано 2 749 новых случаев СД, что означает 2 дополнительных случая в группе интенсивной дозы на 1 000 человеко-лет. Явное преобладание снижения риска ишемических событий существенно уменьшило клиническое значение выявленного повышения риска СД. Сердечно-сосудистые осложнения зарегистрированы у 6 684 пациентов – соответственно у 3 134 в группе интенсивной и у 3 550 в группе терапии умеренными дозами, то есть на 6,5 случаев на 1 000 человеко-лет меньше в группе интенсивной дозы на протяжении 4,9 (1,9) лет наблюдения (взвешенная средняя [СО стандартное отклонение]). Отношения шансов были равны 1,12 (95% ДИ 1,04–1,22) для впервые развившегося СД и 0,84 (95% ДИ 0,75–0,94) для сердечно-сосудистых событий среди участников, получавших интенсивную терапию в сравнении с получавшими терапию умеренными дозами. Число пациентов, которых необходимо лечить в течение года для нанесения вреда (number needed to harm) по сравнению с терапией статинами в умеренных дозах, было 498 для вновь возникшего СД. Число пациентов, которых необходимо лечить в течение года с применением терапии статинами в интенсивных дозах (number needed to treat per year) для предупреждения сердечно-сосудистого события, было равно 155. Таким образом, в данном исследовании было явно продемонстрировано, что польза от статинов в отношении сердечно-сосудистых осложнений перевешивает любое потенциально вредное действие на обмен глюкозы и риск диабета.

Использование статинов и риск диабета оценивался у женщин в постменопаузе в the Women's Health Initiative [10]. В исследование было включено 153 840 женщин без СД. Использование статинов ассоциировалось с увеличенным риском СД (отношение рисков [ОР], 1,71; 95% ДИ, 1,61–1,83). Важно, что эта ассоциация сохранялась после учета других потенциально воздействующих факторов (многофакторное корригированное ОР 1,48; 95% ДИ, 1,38–1,59) и наблюдалась при всех типах статинов.

В метаанализе 5 исследований с участием 51 619 пациентов СД был диагностирован у 1 943 больных [11], риск развития СД составил 13% (ОР 1,13; 95% ДИ 1,03–1,23).

N. Sattar et al [12] в метаанализе 13 рандомизированных клинических исследований статинов, включивших 91 140 пациентов, изучали вероятность развития СД. Терапия статинами ассоциировалась с повышением риска развития СД на 9% (ОР 1,9; 95% ДИ, 1,02–1,17), что соответствовало развитию одного впервые выявленного случая СД на 255 пациентов, получавших лечение статинами в течение 4 лет, при этом абсолютный риск был низким – 1 случай на 1 000 пациентов-лет лечения.

Был сделан вывод о том, что небольшой абсолютный риск развития СД перевешивается пользой статинов в отношении уменьшения риска сердечно-сосудистых событий, поэтому потенциально повышенный риск СД должен приниматься во внимание, если терапия статинами рассматривается у пациентов с низким сердечно-сосудистым риском.

Риск развития СД увеличивается при лечении современными статинами (аторвастатин, розувастатин) в более высокой дозе, повышается с возрастом. В данном метаанализе [12] наиболее высокий риск возникновения СД был отмечен среди 24 714 пациентов, принимающих розувастатин (ОР 1,18; 95% ДИ, 1,04–1,33).

Исследование JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) [13] выявило увеличение частоты случаев впервые выявленного СД среди пациентов, принимающих розувастатин (ОР 1,25; 95% ДИ 1,05–1,49).

Опубликованные недавно результаты метаанализа 17 рандомизированных клинических исследований, в которые было включено 113 394 пациента, показали, что разные типы и дозы статинов проявляют различный потенциал к увеличению частоты возникновения новых случаев СД

В метаанализе DD. Waters (2011) [14] анализировался риск развития СД на фоне приема аторвастатина 80 мг в сутки по результатам исследований TNT (аторвастатин vs аторвастатин 10 мг в сутки у пациентов с ИБС), IDEAL (аторвастатин vs симвастатин 20 мг в сутки у пациентов, перенесших инфаркт миокарда) и SPARCL (аторвастатин vs плацебо у пациентов с недавно перенесенным инфарктом миокарда или транзиторной ишемической атакой). В исследовании SPARCL аторвастатин в дозе 80 мг в сутки ассоциировался с повышенным риском развития СД в сравнении с группой плацебо (ОР 1,37; 95% ДИ, 1,08–1,75; $p = 0,011$). В исследованиях TNT и IDEAL отмечалась стойкая тенденция к увеличению количества случаев впервые выявленного СД на фоне терапии аторвастатином в дозе 80 мг в сутки в сравнении с приемом аторвастатина 10 мг в сутки (ОР 1,10; 95% ДИ, 0,94–1,29; $p = 0,226$) или симвастатина 20 мг в сутки (ОР 1,19; 95% ДИ, 0,98–1,43; $p = 0,072$). Риск возникновения СД по результатам данного исследования зависел от наличия у пациента таких факторов риска, как повышенный уровень глюкозы натощак, увеличение индекса массы тела и содержания

триглицеридов, наличие артериальной гипертензии. При одновременном существовании данных факторов риск возникновения СД увеличивался на 25%, а в случае отсутствия этих факторов риск возникновения СД составлял 2%. С другой стороны, проблема состоит в том, что именно пациенты с наличием множественных факторов риска развития СД нуждаются в терапии статинами для профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, в последних метаанализах было показано увеличение риска возникновения СД на 9–13% у пациентов, принимавших статины [11–14], причем этот эффект был дозозависимым [9] и был связан с возрастом [12]. Напротив, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study), включившем 5 974 пациента, было продемонстрировано, что лечение правастатином 40 мг в сутки ассоциировалось с уменьшением риска развития СД на 30% (ОР 0,7; 95% ДИ 0,5–0,99) [15].

В недавнем исследовании FIN-D2D [16] анализировалось влияние статинов на возникновение новых случаев СД и метаболизм глюкозы у пациентов с высоким риском СД. Исходно 484 пациента (17,3%) принимали статины, из них у 31 (7,5%) развился СД в процессе годового проспективного наблюдения в сравнении со 126 (6,5%) пациентами, не принимавшими статины (ОР 1,17, 95% ДИ 0,78–1,76, $p = 0,442$). Уровень глюкозы натощак увеличился на 0,08 ммоль/л в группе принимавших статины и остался на прежнем уровне в группе не принимавших статины. Таким образом, количество новых случаев СД в данном исследовании достоверно не отличалось в группах принимавших и не принимавших статины. Наблюдение, касающееся незначительного увеличения уровня глюкозы натощак в группе принимавших статины, позволило предположить, что прием статинов может оказывать неблагоприятное воздействие на метаболизм глюкозы у пациентов с высоким риском возникновения СД.

Терапия статинами эффективна в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [17–19].

В ранее выполненных исследованиях было показано, что возникновение новых случаев СД 2-го типа может быть отсрочено профилактическими мероприятиями, включающими снижение веса, здоровое питание и увеличение физической активности [20–24]. Небольшое увеличение уровня глюкозы натощак у пациентов с СД, принимающих статины и не занимающихся активно профилактическими мероприятиями по коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, было выявлено в исследованиях [8, 25] в сравнении с пациентами без СД.

Статины могут оказывать влияние как на секрецию [26], так и на чувствительность к инсулину [27]. В исследовании [28] средиземноморская диета, обогащенная омега-3 жирными кислотами, потенцировала гипохолестеринемическое действие симvastатина, противодействовала его эффекту в отношении повышения уровня инсулина натощак и не снижала содержание антиоксидантов. В данной работе оценивался эффект средиземноморской диеты и симvastатина 20 мг в сутки на содержа-

ние липидов, инсулина, антиоксидантов у 120 пациентов с гиперхолестеринемией в процессе 12-недельной терапии. Средиземноморская диета, обогащенная омега-3 жирными кислотами, способствовала снижению общего ХС на 7,6% ($p < 0,001$), ХС ЛНП на 10,8% ($p < 0,001$), ХС ЛВП на 4,9% ($p = 0,01$), аполипопротеина В на 5,7% ($p = 0,003$), инсулина в плазме крови на 14,0% ($p = 0,02$), и альфа-токоферола на 3,5% ($p = 0,04$). Симvastатин снижал общий ХС на 20,8%, ЛНП на 29,7%, триглицериды на 13,6%, аполипопротеин В на 22,4%, альфа-токоферола на 16,2%, бета-каротин на 19,5% и содержание ибихинона на 10–22,0% ($p < 0,001$), увеличивал уровень ХС ЛВП на 7,0% ($p < 0,001$) и содержание инсулина на 13,2% ($p = 0,005$). Уровень глюкозы в группах не изменялся.

В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов со 2-м типом СД оценивался эффект симvastатина на уровень инсулина натощак и чувствительность к инсулину [29–32]. При этом были получены противоречивые результаты. Ohrval и соавт. [29] выявили повышение уровня инсулина на 21% и снижение чувствительности к инсулину на 28% без изменений содержания триглицеридов натощак на фоне терапии симvastатином 10 мг в сутки на протяжении 4 мес. В двух небольших плацебо-контролируемых исследованиях симvastатин вызывал статистически незначимые изменения показателей чувствительности к инсулину [30, 31]. В другой работе [32] 61 пациент был рандомизирован к приему симvastатина и 67 пациентов – к приему плацебо, при этом симvastатин достоверно снижал инсулинорезистентность на 9%, уровень инсулина в группах достоверно не изменялся.

Согласно последним национальным и европейским рекомендациям ХС не-ЛВП или уровень apo В являются хорошими маркерами содержания ХС в липопротеидах и их ремнантах и дополнительными мишенями терапии

О.М. Драпкина [3] отмечает, что эффекты статинов на метаболизм глюкозы зависят от их свойств. Водорастворимые статины – розувастатин, правастатин являются гепатоспецифичными, образуют слабые связи с ГМК-КоА редуктазой и обладают ограниченной способностью блокировать путь мевалоната вне клеток печени. Жирорастворимые статины – симvastатин и аторвастатин проникают во внепеченочные клетки, ингибируют синтез изопrenoида, снижая уровень секреции инсулина и усиливая инсулинорезистентность [33–34].

Данные ретроспективного исследования [35], анализировавшего национальную базу данных здоровья тайваньского населения на протяжении более 7 лет, выявили достоверное повышение выявления новых случаев диабета на фоне приема статинов – ОР 1,15 (95% ДИ 1,08–1,22, $p < 0,001$). Как и в предыдущих исследованиях, польза от снижения сердечно-сосудистых осложнений на фоне приема статинов превысила риск возникновения новых случаев СД в популяции пациентов с умеренным и высоким риском.

СОВРЕМЕННЫЕ ЦЕЛЕВЫЕ УРОВНИ ЛИПИДОВ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Многоцентровые рандомизированные исследования показали несомненную эффективность статинов в коррекции дислипидемий и существенном снижении числа кардиоваскулярных осложнений у больных с СД (4S, CARDS). СД и метаболический синдром сопровождаются выраженными нарушениями липидного обмена, проявляющимися повышенными уровнями триглицеридов, апо В, мелких, плотных, легко окисляющихся частиц ЛНП, а также низким уровнем ХС-ЛВП и апо А1. Согласно последним национальным и европейским рекомендациям [35–36] ХС не-ЛВП или уровень апо В являются хорошими маркерами содержания ХС в липопротеидах и их ремнантах и дополнительными мишенями терапии. Увеличение окружности талии и повышенный уровень триглицеридов является простым маркером, позволяющим выявить пациентов с метаболическим синдромом из группы высокого риска.

Всем больным СД 1-го типа с наличием микроальбуминурии и заболеванием почек рекомендуется снизить уровень ХС ЛНП, независимо от исходной концентрации, как минимум на 30% перед назначением статинов (в некоторых случаях показана комбинированная терапия I C).

У пациентов с СД 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями или хроническими заболеваниями почек, а также у пациентов в возрасте > 40 лет без сердечно-сосудистых заболеваний, но с наличием одного и более факторов риска или с признаками поражения органов-мишеней, рекомендуемый уровень ХС ЛНП составляет < 1,8 ммоль/л (менее ~ 70 мг/дл); дополнительными целями терапии является уровни ХС не-ЛВП < 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) и апо В-100 < 80 мг/дл (I B).

У пациентов с СД 2-го типа без других факторов риска основной целью терапии является достижение уровня ХС ЛНП < 2,5 ммоль/л (менее ~ 100 мг/дл). Дополнительными целями лечения является достижение уровня ХС не-ЛВП < 3,3 ммоль/л (130 мг/дл) и уровня апо В < 100 мг/дл (I B).

Достижение указанных уровней ХСЛНП в условиях монотерапии статинами становится более реальным при применении аторвастатина и розувастатина, как правило, в средних или максимально рекомендуемых суточных дозах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, риск возникновения новых случаев СД на фоне терапии статинами зависит от характеристики используемого статина, продолжительности терапии, дозы препарата. Статины снижают сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с СД при незначительном риске увеличения новых случаев СД, что обуславливает их применение у пациентов с умеренным и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Пациенты с избыточной массой тела или ожирением, повышенным уровнем глюкозы натощак, дислипидемией, наличием артериальной гипертензии имеют наибольший риск возникновения СД при назначении статинов. При этом именно в этой группе пациентов терапия статинами наиболее эффективна в снижении сердечно-сосудистых осложнений. Следует учитывать, что при назначении статинов в качестве элемента многофакторного подхода к лечению сердечно-сосудистой патологии у пациентов с множественными факторами риска развития сахарного диабета необходимо обеспечить мониторинг уровня глюкозы или гликированного гемоглобина.



ЛИТЕРАТУРА

- Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, Kozinski M, Welton N, Fabiszak T, Caputo S, Grzesk G, Kubica A, Swiatkiewicz I, Sukiennik A, Kelm M, De Servi S, Kubica J. Meta-Analysis of Impact of Different Types and Doses of Statins on New-Onset Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol*, 2013 Jan 24; pii: S0002-9149(12)02640-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.12.037. [Epub ahead of print].
- Chamberlain LH. Inhibition of isoprenoid biosynthesis causes insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett*, 2001, 507(3): 357-61.
- Драпкина О.М. Статины и риск развития сахарного диабета. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*, 2013, 9(4): 444-447.
- Драпкина О.М. Статины и сахарный диабет: риск и польза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2012, 11(6): 85-90.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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: 495-499.
- Preiss D, Sreenivasa Rao Kondapally Seshasai, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, DeMicco DA, Barter Ph, Cannon CP, Sabatine MS, Braunwald E, Kastelein JJ P, de Lemos JA, Blazing MA, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Sattar N, Ray KK. Risk of Incident Diabetes With Intensive-Dose Compared With Moderate-Dose Statin Therapy A Meta-analysis. *JAMA*, 2011, 305(24): 2556-2564.
- Culver A, Ockene I, Balasubramanian R, Olendzki B, Sepavich D, Wactawski-Wende J et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med*, 2012, 172: 144-152.
- 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.
- 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.
- 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: 2195-2207.
- Waters DD. Predictors of New-Onset Diabetes in Patients Treated With Atorvastatin. Results From 3 Large Randomized Clinical Trials. *JACC*, 2011, 57: 1535-1545.
- 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.
- Rautio N, Jokelainen J, Oksa H, et al. Do statins interfere with lifestyle intervention in the prevention of diabetes in primary healthcare? One-year follow-up of the FIN-D2D project. *BMJ Open*, 2012, 2: e001472. doi:10.1136/bmjopen-2012-001472.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 2005, 366: 1267-78.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.