

Терапия статинами и риск развития сахарного диабета: дискуссия продолжается

Р.С.Карпов, О.А.Кошельская✉

ФГБНУ НИИ кардиологии. 634012, Россия, Томск, ул. Киевская, д. 111а

Несмотря на то, что терапия статинами обладает доказанным диабетогенным воздействием, ее польза для кардиоваскулярного прогноза у пациентов высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений существенно перевешивает риск, связанный с возможностью развития сахарного диабета (СД). В статье представлен аналитический обзор результатов клинических исследований последних лет, посвященных изучению проблемы ассоциированных с приемом статинов СД и гипергликемии; приводятся рекомендации по профилактике диабетогенных эффектов этой терапии и дискуссионные данные, требующие дальнейшего изучения.

Ключевые слова: статины, липидснижающая терапия, новые случаи сахарного диабета, гипергликемия, сердечно-сосудистый риск.

✉ koshel@cardio-tomsk.ru

Для цитирования: Карпов Р.С., Кошельская О.А. Терапия статинами и риск развития сахарного диабета: дискуссия продолжается. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 28–35.

Statin therapy and the risk of developing diabetes: the debate continues

R.S.Karpov, O.A.Koshelskaya✉

Research Institute of Cardiology. 634012, Russian Federation, Tomsk, ul. Kievskaya, d. 111a

Despite the fact that statin therapy has proven diabetogenic impact, its benefits for cardiovascular prognosis in patients with high and very high risk of cardiovascular complications significantly outweigh the risk associated with the possibility of the development of diabetes mellitus (DM). The article presents an analytical review of the results of clinical studies in recent years on the study of the problems associated with taking statins, diabetes and hyperglycemia; provides guidelines for the prevention of diabetogenic effects of this therapy and discussion data that require further study.

Key words: statins, lipid-lowering therapy, new cases of diabetes, hyperglycemia, cardiovascular risk.

✉ koshel@cardio-tomsk.ru

For citation: Karpov R.S., Koshelskaya O.A. Statin therapy and the risk of developing diabetes: the debate continues. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 28–35.

Как хорошо известно, применение статинов считается обязательным компонентом первичной и вторичной профилактики атеросклероза у лиц с повышенными уровнями холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и холестерина липопротеинов высокой плотности, что основано на огромной доказательной базе эффективности статинов в предупреждении риска сердечно-сосудистых осложнений [1–6]. Установлено, что на каждый 1 ммоль снижения ХС ЛПНП приходится 20% уменьшения риска кардиоваскулярных осложнений [4], тогда как более выраженное снижение уровня ХС ЛПНП ведет к дальнейшему уменьшению риска основных сердечно-сосудистых событий [5].

По этим причинам за последние два десятилетия в международных и российских рекомендациях целевые значения ХС ЛПНП постепенно снижались, достигнув в большинстве стран уровня менее 1,8 ммоль/л и менее 2,6 ммоль/л для пациентов очень высокого и высокого кардиоваскулярного риска соответственно [1, 2, 7], тогда как экспертами Национальной липидной ассоциации США в настоящее время обсуждаются перспективы достижения еще более низких значений ХС ЛПНП – менее 1,3 ммоль/л [8].

Вместе с тем по данным крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) и их метаанализов установлена способность статинов оказывать диабетогенное воздействие [9–13], что по данным ряда исследований имеет дозозависимый характер [13], демонстрирует прямую связь с возрастом пациентов, наличием исходных метаболических факторов риска [12], чаще реализуется у женщин [14–16], особенно в возрасте 40–64 лет [17]. Сообщается об усилении нежелательных эффектов статинов в отношении углеводного метаболизма при использовании их интенсивных режимов и наиболее мощных представителей этого класса [13, 18–20], в случае большой длительности лечения [19, 21] и на фоне терапии другими препаратами, обладающими диабетогенным потенциалом [15, 22], хотя два последних вывода подтверждаются не во всех исследованиях [23, 24], предполагая наличие сложных многокомпонентных закономерностей в развитии статин-ассоциированных нарушений углеводного обмена.

По результатам исследований аторвастатина установлены предикторы его диабетогенного воздействия, которыми являются традиционные факторы риска развития сахарного диабета (СД): повышенная гликемия натощак, ожирение, гипертриглицеридемия и артериальная гипертензия (АГ) [18]. Показано, что при наличии не более 1 метаболического фактора риска даже высокая доза аторвастатина может не увеличивать частоту заболеваемости СД, тогда как в случае сочетания 2–4 таких факторов риска встречаемость ассоциированного с приемом аторвастатина СД возрастает на 24% [25]. Примечательно, что риск развития СД на фоне интенсивных режимов терапии аторвастатином растет пропорционально увеличению количества имеющихся у пациентов кардиоваскулярных факторов риска, но почти в той же пропорции риск сердечно-сосудистых осложнений уменьшается: он снижен максимально именно у пациентов с наибольшим числом исходных факторов риска [25]. Следует заметить, однако, что эта закономерность установлена для среднесрочной длительности применения статинов, поскольку анализируемые РКИ аторвастатина продолжались около 5 лет, а также для ряда других исследований статинов с медианой продолжительности наблюдения 7,2 года [24], тогда как более длительные режимы статинотерапии изучались в когортных исследованиях.

Вместе с тем данные о степени влияния терапии статинами на риск развития СД, полученные в ретроспективных и когортных исследованиях, существенно отличаются от таковых, полученных в РКИ. Так, по результатам метаанализов РКИ прием статинов повышает риск развития СД на 9–12%, и этот риск незначительно увеличивается в случае использования интенсивных режимов терапии [13], тогда как в ретроспективном анализе исследования Women's Health Initiative при наблюдении за постменопаузальными женщинами с наличием и отсутствием документированной сердечно-сосудистой патологии было установлено, что у принимавших в течение 3 лет статины по сравнению с лицами без их приема даже после коррекции на другие исходные различия риск развития СД увеличивался на 46 и 48%, соответственно [15].

Интересные данные предоставило британское когортное исследование 2015 г., где на большой репрезентативной популяции более чем за 20-летний период наблюдения (средняя длительность – 5,43 года) установлено, что частота регистрации новых случаев СД среди 430 890 пациентов, получающих статины, была на 57% выше, чем у лиц, не принимавших статины ($n=1\,585\,204$), а риск статин-ассоциированного СД повышался пропорционально длительности лечения [21]. Неожиданной находкой в этом исследовании стало обнаружение различий степени риска развития СД в первые 5 лет приема статинов между пациентами с наличием и отсутствием АГ или ишемической болезни сердца (ИБС). Как оказалось, частота СД в этот период времени была ниже у пациентов, имеющих АГ и документированное сердечно-сосудистое заболевание, что авторы объясняют большей приверженностью этих пациентов здоровому образу жизни и физическим тренировкам [26], что, вероятно, не способно обеспечить длительную защиту от диабета [27]. Было установлено также, что, в отличие от не использующих статины, среди лиц, получающих эту терапию, возрастной градиент увеличения риска, ассоциированного с их приемом СД, отсутствовал. В длительном финском когортном исследовании продемонстрировано повышение риска развития СД на фоне приема статинов на 46% и уменьшение расчетных индексов инсулиночувствительности и секреции инсулина в сравнении с лицами, не принимающими статины, на 24 и 12%, соответственно [28]. В масштабном когортном исследовании итальянской популяции со средним периодом длительности наблюдения 6,4 года установлено, что выявляемость СД на фоне терапии статинами проявляет тесную связь с приверженностью к их приему: в сравнении с лицами с очень низким показателем комплаенса (<25%), отношение шансов – ОШ (95% доверительный интервал – ДИ) развития СД у лиц с низкой (26–50%), средней (51–74%) и высокой приверженностью ($\geq 75\%$) составило 1,12 (1,06–1,18), 1,22 (1,14–1,27) и 1,32 (1,26–1,39) соответственно [29]. Результаты американского обсервационного исследования ($n=26\,000$), в котором были использованы базы данных длительного наблюдения (с 2003 по 2012 г.), корректные статистический анализ и методы диагностики СД, свидетельствуют о высоком относительном риске его развития на фоне приема умеренных и высоких доз статинов в первичной профилактике атеросклероза по сравнению с лицами, их не применяющими, – 1,87 (95% ДИ 1,67–2,01), при этом авторы исследования впервые сообщают также о более частом выявлении осложнений СД в группе лиц, получавших статины [30]. Последнее наблюдение находится в противоречии с точкой зрения о том, что рост гликемии под влиянием статинов может представлять собой некий биохимический феномен, а не истинную манифестацию СД, тем более что прогностическое значение нарушений углеводного обмена, ассоциированных с приемом лекарственных препаратов, обладающих диабетогенным воздействием, до настоящего времени неизвестно [31]. Кроме того, эта находка противоречит отдельным сообщениям о возможном защитном эффекте статинов в отношении риска микрососудистой патологии еще до установления диагноза СД [32], что обосновывает необходимость проведения специально спланированных на этот счет РКИ. Авторы исследования не рассматривают эти результаты как основание для прекращения терапии статинами у пациентов, имеющих показания для их использования, однако показывают, что изучение соотношения «польза–риск» в краткосрочных исследованиях статинов не полностью описывает это соотношение при их длительном приеме, особенно если речь идет о первичной профилактике осложнений атеросклероза [30].

Необходимо отметить, что подходы к диагностике СД в этих обсервационных исследованиях не были едиными.

В ходе некоторых из них диагноз устанавливался только на основании сообщений врачей или результатов отдельных взятых анализов глюкозы в крови натощак, существенные отличия касались также и популяций включенных пациентов, имевших разные факторы риска развития СД и их комбинацию, что также могло оказать влияние на конечные выводы исследования [33]. Тем не менее в когортном исследовании H.Cederberg и соавт. (2015 г.), продемонстрировавшем высокий риск развития статин-ассоциированного СД, этот диагноз устанавливался на основе измерения гликемии через 2 ч после пероральной нагрузки глюкозой и концентрации гликогемоглобина (HbA_{1c}), что повышает уровень его доказательности [28].

В феврале 2012 г. в США Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA) впервые опубликовано сообщение о нежелательном эффекте статинов в отношении углеводного метаболизма в виде увеличения базальной гликемии и уровня HbA_{1c} [34]. В изданных в июне 2014 г. рекомендациях экспертов Рабочей группы о безопасности статинов (Statin Diabetes Safety Task Force) констатируется как дозозависимый рост частоты выявления СД на фоне их приема на 10–12%, так и дозозависимое снижение риска сердечно-сосудистой смертности, инфаркта миокарда, инсульта и реваскуляризации на 25–30%. Эксперты считают, что поскольку на основании результатов РКИ в первичной и вторичной профилактике на один случай развития ассоциированного с лечением статинами СД приходится несколько предотвращенных кардиоваскулярных осложнений, и этот риск ограничен лишь группой пациентов, имеющих предрасположенность к развитию СД, существующую практику липидснижающей терапии статинами менять не следует [35].

До настоящего времени причины развития статин-ассоциированного СД окончательно не установлены, а в качестве потенциальных механизмов обсуждается их способность индуцировать и инсулинорезистентность, и нарушение синтеза инсулина. Так, если способность статинов повышать уровень гликемии натощак в клинических условиях была продемонстрирована прежде [36, 37], то в недавнем когортном исследовании впервые было показано, что длительное применение статинов ассоциируется с ростом гликемии через 2 ч после перорального глюкозотолерантного теста, что указывает на непосредственную связь статин-ассоциированных нарушений углеводного обмена именно с ростом инсулинорезистентности [28]. Интересно, что наиболее выраженное ухудшение расчетного индекса инсулиночувствительности под влиянием терапии статинами в указанном исследовании было установлено у пациентов, имеющих нормогликемию, когда базальная гликемия и ее уровень через 2 ч после нагрузки глюкозой не превышали 5,5 и 7,0 ммоль/л соответственно [28].

При изучении молекулярно-клеточных механизмов ассоциированных со статинами нарушений метаболизма глюкозы продемонстрирована их способность нарушать процессы чувствительности к инсулину в силу ингибирования биосинтеза изопrenoидов и нарушения экспрессии фактора транскрипции C/EBP α [38], а также уменьшения экспрессии GLUT4 в адипоцитах со снижением инсулин-стимулированного поглощения тканями глюкозы [39]. Показано также, что нарушение секреции инсулина под влиянием статинов может быть вторичным по отношению ко многим процессам: нарушению регуляции в адипоцитах GLUT4/SLC2A4 [40], апоптозу β -клеток поджелудочной железы вследствие индуцированной цитокинами избыточной продукции оксида азота [41], ограничению роста концентрации цитоплазматического кальция, стимулированного глюкозой [42], а также в силу сниженной продукции аденозинтрифосфата из-за уменьшения синтеза убихинона [42].

Наряду с точкой зрения о том, что неблагоприятное влияние на метаболизм глюкозы/инсулина является класс-специфическим эффектом статинов, существуют данные о его существенных индивидуальных вариациях в зависимости от используемого статина [43]. Следует заметить, однако, что литературные сведения на этот счет характеризуются крайней степенью противоречивости, что может быть связано с изучением разных популяций, значительной вариабельностью продолжительности исследований, отсутствием единых критериев диагностики СД и разным характером фоновой терапии. Если данные относительно правастатина, симвастатина и розувастатина отличаются значительной вариабельностью – от протективного до диабетогенного эффекта, а в большинстве исследований питавастатина установлено его нейтральное или благоприятное воздействие на метаболизм глюкозы [44], то в исследованиях аторвастатина с наибольшим постоянством сообщается о существенном повышении риска развития СД и негативных изменениях углеводного обмена. Так, в ретроспективном канадском исследовании, проведенном в когорте пациентов старше 66 лет, в сравнении с правастатином терапия аторвастатином и симвастатином была ассоциирована с повышенным риском развития СД: ОШ (95% ДИ) составило 1,22 (1,15–1,29) и 1,10 (1,04–1,17) соответственно, тогда как в случае терапии розувастатином это определялось дозой и длительностью терапии [45]. Результатами масштабного метаанализа 8 когортных исследований, среди которых 6 были проведены в Канаде, а 2 – в США и Британии, на популяции 136 966 пациентов в возрасте старше 40 лет, получавших статины во вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений, показано, что риск развития СД при приеме мощных статинов, включая аторвастатин, был на 15% выше (95% ДИ 1,05–1,26), чем в случае использования более слабых статинов, причем этот риск оказался наиболее высоким в первые 4 мес терапии: ОШ (95% ДИ) составило 1,26 (1,07–1,47) [20]. По результатам метаанализа 26 РКИ статинов, проведенных с 1966 по 2012 г. ($n=3232$, длительность наблюдения варьировала от 4 нед до 4 лет), только терапия аторвастатином была ассоциирована с небольшим, но достоверным ростом уровня HbA_{1c} – на 0,20% (95% ДИ 0,08–0,31) [46]. В ретроспективном когортном исследовании ОШ (95% ДИ) выявление новых случаев СД на фоне терапии аторвастатином составило 1,23 (1,19–1,27), показана линейная ассоциация этого риска с длительностью лечения и нелинейная – с используемой дозой [19]. Вместе с тем рост уровня HbA_{1c} был установлен не только на фоне терапии высокими дозами аторвастатина [47], но и при использовании его начальных дозировок [48, 49], что определялось как в группе больных СД [49, 50], так и у недиабетических пациентов [47]. Несмотря на отсутствие достоверных различий в уровне HbA_{1c} между группами пациентов с СД на 12-месячной терапии розувастатином и аторвастатином, только при лечении аторвастатином доктора чаще были вынуждены усиливать антидиабетическое лечение в силу ухудшения контроля гликемии [51]. В нашем исследовании длительной терапии аторвастатином в средней дозе 15,3 мг/сут у пациентов с ИБС и больных СД при снижении ХС ЛПНП в среднем на 45% через 9–12 мес было документировано достоверное возрастание базальной гликемии и уровня HbA_{1c} , что реализовалось на фоне тенденции к росту постпрандиальной гликемии и концентрации С-пептида [37].

Хотя по результатам РКИ Heart Protection Study терапия симвастатином в течение 4–6 лет не сопровождалась существенными изменениями уровней HbA_{1c} [52], а в исследовании SEARCH установлено небольшое увеличение заболеваемости СД на фоне интенсивных режимов терапии симвастатином по сравнению с его начальной дозой [53], существует большое количество данных о значительной

степени диабетогенности симвастатина [54], что обнаруживает дозозависимый характер [28], имеет связь как с нарушением секреции инсулина [28, 42], так и снижением тканевой инсулиночувствительности [28, 54]. Несмотря на то, что в большинстве исследований правастатина сообщается о его нейтральном и даже благоприятном воздействии на углеводный обмен [28, 54–56], данные РКИ о частоте выявления новых случаев СД на фоне терапии правастатином сильно различаются: так, в исследовании WOSCOPS (West Of Scotland COronary Prevention Study) отмечено уменьшение риска развития СД на 30% [57], а в исследовании PROSPER риск СД был на 32% выше в сравнении с плацебо [58]. Литературные сведения о диабетогенном воздействии розувастатина еще более противоречивы. Так, хотя результаты РКИ JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) свидетельствуют об увеличении риска ассоциированного с приемом розувастатина СД на 27% по сравнению с плацебо [10], наличии линейной связи этого эффекта с длительностью лечения [19] и, вероятно, его дозозависимости [12, 19], существуют свидетельства о его нейтральном воздействии на метаболизм глюкозы/инсулина [59–62]. На основании анализа имеющихся данных о предикторах развития статин-ассоциированного СД можно предположить, что конечный итог воздействия терапии тем или иным представителем класса статинов на метаболизм глюкозы/инсулина в значительной степени модулируется исходными характеристиками включенных в исследование пациентов и, в частности, наличием у них факторов риска развития СД. Во всяком случае, и в исследовании PROSPER, и в исследовании JUPITER сообщается об объективизации исходных метаболических нарушений у значительной доли включенных пациентов [10, 58]. Кроме того, литературные источники свидетельствуют о том, что разные представители класса статинов могут оказывать неодинаковое воздействие на целый ряд процессов, участвующих в регуляции метаболизма глюкозы/инсулина. Так, в метаанализе исследований, в которых у недиабетических пациентов изучалось влияние статинов на чувствительность к инсулину, установлено, что если применение правастатина было ассоциировано с улучшением инсулиночувствительности, то аторвастатин, розувастатин и симвастатин могли способствовать ее ухудшению, но только под воздействием симвастатина этот неблагоприятный эффект был статистически значимым [55].

Конкретные механизмы, объясняющие характер влияния разных статинов на чувствительность к инсулину, остаются неидентифицированными, но предполагается, что наиболее значительная степень возрастания инсулинорезистентности может быть индуцирована липофильными статинами в силу их более высокой аффинности в отношении клеточных мембран [42]. Сообщается также о значительных вариациях воздействия на уровень циркулирующих адипокинов разных режимов липидснижающей терапии [60]. Показано, что липофильный аторвастатин ослабляет экспрессию транспортера GLUT4 в адипоцитах, что индуцирует ухудшение толерантности к глюкозе [38]. Установлено снижение экспрессии адипонектина и инсулин-индуцированного захвата глюкозы адипоцитами под влиянием аторвастатина [63], тогда как, в отличие от последнего, гидрофильные правастатин и розувастатин не оказывали существенного воздействия на секрецию адипокинов [38, 60, 64]. Эти данные подтверждают и результаты нашего исследования, продемонстрировавшего, что, в отличие от комбинации начальных доз аторвастатина с эзетимибом, полугодовая терапия розувастатином в средней дозе 12,5 мг/сут не оказывала негативного влияния на уровень гликемии, HbA_{1c} , секрецию адипонектина и соотношение лептин/адипонектин [62]. Кроме того, еще одним потенциальным механизмом того или иного характера

воздействия на тканевую инсулиночувствительность у разных представителей класса статинов могут быть особенностями их химической структуры и пространственной связи с 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктазой (ГМГ-КоА-редуктазой), способные обусловить существенную вариабельность ингибирования ряда продуктов холестерина каскада во внепеченочных клетках [65].

До настоящего времени нет ясности о том, каким образом влияют на углеводный метаболизм другие режимы липидснижающей терапии, основанные на эзетимибе, фибратах и омега-3 жирных кислотах. Сообщается о возрастании риска СД при применении высоких доз омега-3 (более 0,20 г в день) [66] и, напротив, антидиабетическом эффекте безафибратов [67]. Хотя в ряде экспериментальных и клинических исследований сообщается о способности эзетимиба улучшать чувствительность тканей к инсулину [68, 69], E.Moutzouli и соавт. (2011 г.) документируют возрастание инсулинорезистентности на фоне 12-недельной комбинированной терапии эзетимибом и симвастатином, делая вывод об отсутствии у эзетимиба способности предупредить этот нежелательный эффект статинов [70]. Это подтверждают и наши собственные исследования метаболических эффектов комбинации статинов с эзетимибом: при снижении ХС ЛПНП на 59% под влиянием полугодовой комбинированной терапии аторвастатином в средней дозе 13,3 мг/сут и эзетимибом был документирован рост HbA_{1c}, базальных гликемии и инсулинемии, а также индекса инсулинорезистентности HOMA [62]. На основании изучения динамики уровней лептина и адипонектина, а также их корреляционных связей с ростом гликемии и степенью инсулинорезистентности на фоне комбинированной гиполипидемической терапии, мы пришли к выводу об ассоциации этих процессов со снижением концентрации адипонектина и полагаем, что дисбаланс секреции лептина и адипонектина может быть одним из ключевых механизмов нарушений метаболизма глюкозы/инсулина при использовании комбинации аторвастатина и эзетимиба [62].

В связи с отсутствием четкого понимания причин и клинической значимости последствий роста гликемии, ассоциированного с приемом статинов, в ряде публикаций последнего времени поднимается вопрос о возможной недооценке негативных эффектов длительного приема статинов в отношении контроля гликемии не только в общей популяции пациентов высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, но и у пациентов с СД, у которых ряд исследователей не исключают и определенную переоценку эффективности этой терапии [71]. Действительно, обращает на себя внимание наличие весьма противоречивых заключений, характеризующих степень влияния терапии статинами на кардиоваскулярный прогноз в популяции больных СД. Так, если в метаанализе P.Kearney и соавт. (2008 г.) и когортном исследовании X.Sheng и соавт. (2012 г.) сообщается о значительном снижении частоты сердечно-сосудистых осложнений у диабетических пациентов под воздействием лечения статинами, степень которого сопоставима с таковой в общей популяции и даже превышает таковую [72, 73], то данные систематического метаанализа M. de Lorgeil и соавт. (2012 г.) опровергают это положение, указывая на предвзятость авторов при выборе РКИ для вышеуказанного метаанализа, исключивших из него 2 РКИ (4D и ASPEN), в которых не было установлено уменьшения риска кардиоваскулярных событий у больных СД при терапии статинами, и, напротив, включивших группы пациентов с СД из нерандомизированных исследований, что могло существенным образом изменить результаты метаанализа [74]. Отсутствуют также и исчерпывающие данные о степени нежелательного воздействия статинов на углеводный метаболизм у диабетических пациентов. В когорте больных СД сообщается о су-

щественно более высоком уровне HbA_{1c} в ходе терапии статинами в сравнении с пациентами, не принимающими статины [75], и о необходимости усиливать антидиабетическую терапию при длительном лечении аторвастатином в силу нарушения контроля гликемии [51]. В наших исследованиях аторвастатина в средних дозах и комбинации его начальных доз с эзетимибом повышение уровня HbA_{1c} было выражено в большей степени именно у пациентов с СД типа 2 и нарушенной толерантностью к глюкозе в сравнении с недиабетическими пациентами [37, 62]. Так, на фоне комбинированной терапии медиана прироста HbA_{1c} при наличии исходных латентных и манифестных нарушений метаболизма глюкозы составила 17,6% против 4,9% у пациентов без таковых ($p < 0,05$) [62].

За последний год опубликованы результаты нескольких исследований, в которых обсуждаются новые потенциальные механизмы развития статин-ассоциированных метаболических нарушений. Как установлено в метаанализе 43 генетических исследований D.Swerdlow и соавт. (2014 г.), диабетогенный эффект статинов по крайней мере частично объясняется их основным механизмом действия – ингибированием ГМГ-КоА-редуктазы [76]. Была обнаружена достоверная, но незначительная связь между ростом новых случаев СД и аллельными вариантами гена ГМГ-КоА-редуктазы по нескольким генетическим маркерам и показано, что терапия статинами ассоциировалась с более высокой, в среднем на 240 г, массой тела. Авторы подчеркивают, что этот анализ позволил объяснить прирост гликемии и массы тела под влиянием статинов их воздействием именно на ГМГ-КоА-редуктазу, но поскольку сила связи с генетическим полиморфизмом очень незначительна, то ее клиническая значимость представляется маловероятной. Следует заметить, что предположение о потенциальной связи статин-ассоциированного СД непосредственно с их гиполипидемическим действием высказывалось и в более ранних исследованиях [19].

Интригующие результаты исследований этого года позволяют предполагать наличие физиологической ассоциации обратной направленности между ХС ЛПНП и гликемией, что, по всей видимости, в дальнейшем может иметь отношение к лучшему пониманию механизмов развития статин-ассоциированного СД. Так, в исследовании голландских авторов установлено, что заболеваемость СД среди лиц с семейной гиперхолестеринемией была на 49% ниже, чем у их здоровых родственников [77]. Таким образом, не исключено, что наличие генетической мутации гена рецептора ЛПНП и, соответственно, высокий уровень ХС ЛПНП может оказывать «защитный» эффект в отношении развития СД. Авторы исследования подчеркивают, что если подобное наблюдение подтвердится в проспективном исследовании, это позволит установить наличие причинно-следственной связи между рецептор-опосредованным трансмембранным транспортом холестерина и развитием СД [77] и, возможно, обосновать новый механизм диабетогенного эффекта терапии статинами.

С высказанной J.Besseling и соавт. (2015 г.) гипотезой согласуются и результаты недавнего метаанализа РКИ статинов, в котором установлена связь между диабетогенным эффектом статинов и исходным уровнем общего холестерина и ХС ЛПНП [16]. Обращает на себя внимание, что эти результаты противоречат заключению более раннего метаанализа об отсутствии связи между возрастанием новых случаев СД на фоне терапии статинами и концентрациями ХС ЛПНП [12]. Кроме того, в упомянутом метаанализе продемонстрирована связь между увеличением риска статин-ассоциированного СД, низким целевым уровнем ХС ЛПНП и значительной степенью его снижения в ходе терапии [16]. Так, риск СД был на 33% выше среди пациентов с достижением целевого уровня ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л (ОШ 1,33; 95% ДИ 1,14–1,56) и на 16% выше (ОШ 1,16; 95% ДИ

1,06–1,28) в случае, если имело место достижение целевого уровня ХС ЛПНП от 1,89 до 2,59 ммоль/л, тогда как при менее строгом контроле ХС ЛПНП терапия статинами не оказывала значимого влияния на риск развития СД. В качестве возможного объяснения авторы выдвигают предположение о том, что пациенты, у которых на фоне лечения статинами достигались низкие целевые значения ХС ЛПНП, могли быть менее привержены соблюдению диеты и как следствие – более склонны к увеличению массы тела и развитию СД. Подобное объяснение, однако, вряд ли может считаться исчерпывающим: представляется более логичным рассматривать данные о связи индуцированных статинами нарушений метаболизма глюкозы с низким уровнем исходного и достигнутого ХС ЛПНП в контексте результатов приведенного выше исследования J.Besseling и соавт., предполагающего существование ассоциации обратной направленности между содержанием холестерина и гликемией [77]. По этим причинам, а также на основании опубликованных в течение последнего года данных гипотеза о том, что любые агрессивные режимы липидснижающей терапии способны индуцировать нежелательные явления в отношении метаболизма глюкозы/инсулина, особенно у предрасположенных к развитию СД пациентов, вполне имеет право на существование и нуждается в тщательном изучении.

Эксперты Рабочей группы по безопасности статинов (Statin Diabetes Safety Task Force) обращают внимание на необходимость проведения специально спланированных клинических и генетических исследований для изучения механизмов статин-ассоциированного СД [35]. В частности, представляется важным установить, могут ли возникшие при приеме статинов нарушения гомеостаза глюкозы подвергаться обратному развитию в случае их отмены. Интерес вызывает постоянный в течение суток мониторинг изменений гликемии под влиянием статинов, включая ночное время, раннеутренний период, после приема пищи и т.д. Следует также изучить, может ли риск ассоциированного со статинами СД усиливаться под влиянием сопутствующего приема других потенциально диабетогенных препаратов – β-адреноблокаторов, тиазидных диуретиков, и, наоборот, сглаживаться при совместном применении блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, оказывающих благоприятное воздействие на метаболизм глюкозы. Эксперты считают необходимым планирование более длительных исследований статинов для оценки потенциального риска СД и ассоциированной с этим заболеванием микро- и макрососудистой патологии. С большим интересом ожидаются результаты продолжающихся исследований с ингибиторами PCSK9 относительно их влияния на гликемию, HbA_{1c} и риск СД, в том числе для того, чтобы установить или исключить возможность реализации нарушений углеводного метаболизма под влиянием снижения ХС ЛПНП *per se* [35]. В рекомендациях экспертов Рабочей группы указывается на то, что пациенты с избыточной массой тела или ожирением, повышенным уровнем триглицеридов крови, низким содержанием холестерина липопротеинов высокой плотности, наличием АГ и наследственной предрасположенности к СД имеют высокий риск развития диабета в любом случае, принимают они статины или нет [35]. В случае проведения терапии статинами у этой категории пациентов в обязательном порядке следует рекомендовать отказ от курения, мероприятия по снижению массы тела и регулярные физические тренировки (по крайней мере в течение 150 мин в неделю). В случае необходимости назначения статинов у пациентов с факторами риска развития СД их следует информировать о потенциальных нежелательных эффектах этой терапии в отношении гомеостаза глюкозы, важности регулярного наблюдения и оценки гликемии, а также о том, что немедикаментозные методы коррекции избыточ-

ной массы тела и физическая активность одинаково эффективны как для профилактики сердечно-сосудистой патологии, так и для предупреждения СД. В документе также указывается на возможность ослабления роста гликемии под воздействием статинов назначением антидиабетической терапии [35].

Ряд авторов выполненных наблюдательных исследований статинов считают, что адекватное информирование пациентов с факторами риска развития СД о пользе и потенциальных побочных эффектах терапии статинами, а также о профилактическом воздействии нефармакологических методов лечения может быть дополнительным важным аргументом для их мотивации к ведению здорового образа жизни и отказу от курения [30]. Высказывается мнение о перспективности использования на фоне терапии статинами у пациентов с латентными и манифестными нарушениями метаболизма глюкозы средиземноморской диеты [70, 74], эффективность которой продемонстрирована в отношении и улучшения сердечно-сосудистого прогноза [78], и снижения риска развития СД [79]. В продолжающейся дискуссии экспертов по вопросам применения статинов обсуждаются вопросы о клинических и биохимических предикторах диабетогенности статинов, об оптимизации подходов к селекции пациентов для этой терапии, о тактике назначения статинов в первичной профилактике атеросклеротических осложнений у пациентов с высоким риском развития СД и диабетических пациентов, о необходимости дальнейших генетических исследований для установления полиморфизмов генов, ассоциированных с реализацией диабетогенного эффекта статинов, а также для изучения воздействия этой терапии на микрососудистые осложнения СД [71, 74, 80, 81].

Заключение

Несмотря на то, что терапия статинами обладает диабетогенным воздействием, имеются неоспоримые доказательства ее высокой эффективности у пациентов высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, у которых польза статинов для прогноза заболевания существенно превышает потенциальный вред от развития у них СД, а тактика назначения статинов должна предусматривать достижение рекомендованных целевых уровней ХС ЛПНП. Тем не менее существует группа лиц умеренного сердечно-сосудистого риска, имеющих исходные метаболические нарушения и высокую вероятность развития СД, у которых при выборе режима терапии статинами для первичной профилактики осложнений атеросклероза необходимо оценивать соотношение «польза/риск», информировать о возможности нежелательных явлений, настоятельно рекомендовать немедикаментозные мероприятия, направленные на регулярную физическую активность, соблюдение антиатерогенной диеты и отказ от курения, а также вести тщательный контроль гликемии, массы тела и окружности талии. При необходимости назначения антигипертензивной терапии таким пациентам препаратами выбора должны быть блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, оказывающие благоприятное воздействие на метаболизм глюкозы/инсулина. Эти же профилактические меры следует рекомендовать всем пациентам, получающим интенсивные режимы терапии статинами или их комбинацию с эзетимибом.

Литература/References

1. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2011; 32: 1769–818.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр. Рос. кардиол. журн. (Прил. I). 2012; 4 (96): 1–32. / Diagnostika i korrektsiia narushenii lipidnogo obmena s tsel'iu profilaktiki i lecheniia ateroskleroza. Rossiiskie rekomendatsii, V peresmotr. Ros. kardiolog. zhurn. (Pril. I). 2012; 4 (96): 1–32. [in Russian]

3. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [e-pub ahead of print]. *J Am Coll Cardiol* 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2-13.11.002>.
4. 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.
5. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–81.
6. 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: 109–24.
7. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19 (4): 585–667.
8. Davidson M. HDL-C and CETP inhibition: will this define the FUTURE? *Curr Treatment Opin Cardiovasc Med* 2012; 14: 384–90.
9. 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.
10. 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.
11. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J et al. Statin therapy and developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2009; 32 (10): 1924–9.
12. Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statin and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735–42.
13. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 2556–64.
14. Mora S, Glynn RJ, Hsia J et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation* 2010; 121: 1069–77.
15. Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2012; 172: 144–52.
16. Cai R, Yuan Y, Zhou Y et al. Lower intensified target LDL-C level of statin therapy results in a higher risk of incident diabetes: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9 (8): e104922. doi: 10.1371/journal.pone.0104922.
17. Chen C-W, Chen T-C, Huang K-Y et al. Differential impact of statin on new-onset diabetes in different age groups: a population-based case-control study in women from an Asian country. *PLoS One* 2013; 8 (8): e71817. doi:10.1371/journal.pone.0071817.
18. Waters DD, Ho JE, DeMicco DA et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1535–45.
19. Zaharan NL, Williams D, Bennet K. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 75 (4): 1118–24.
20. Dormuth CR, Filion KB, Paterson JM et al. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases. *BMJ* 2014; 348. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g3244>.
21. Macedo AF, Douglas I, Smeeth L et al. Statins and the risk of type 2 diabetes mellitus: cohort study using the UK clinical practice research datalink. See comment in PubMed. *Commons below BMC Cardiovasc Disord* 2014; 14: 85. doi: 10.1186/1471-2261-14-85.
22. Shen L, Shah BR, Reyes EM et al. Role of diuretics, blockers, and statins in increasing the risk of diabetes in patients with impaired glucose tolerance: reanalysis of data from the NAVIGATOR study. *BMJ* 2013; 347: f6745. doi:10.1136/bmj.f6745.
23. Ko DT, Wijeyesundara HC, Jackevicius CA et al. Diabetes and cardiovascular events in older myocardial infarction patients prescribed intensive-dose and moderate-dose statins. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6: 315–22. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.000015.
24. Wang KL, Liu CJ, Chao TF et al. Statins, risk of diabetes, and implications on outcomes in general population. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1231–8.
25. Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM et al. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 148–52.
26. Orozco JI, Buchleitner AM, Gimenez Perez G et al. Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3. CD003054. doi:10.1002/14651858.CD003054.pub3.
27. Cardona-Morrell M, Rychetnik L, Morrell SL et al. Reduction of diabetes risk in routine clinical practice: are physical activity and nutrition interventions feasible and are the outcomes from reference trials replicable? A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2010; 10: 653. doi:10.1186/1471-2458-10-653.
28. Cederberg H, Stančáková A, Yaluri N et al. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia* 2015; 58: 1109–17. doi: 10.1007/s00125-015-3528-5.
29. Corrao G, Ibrahim B, Nicotra F et al. Statins and the risk of diabetes: evidence from a large population-based cohort study. *Diabetes Care* 2014; 37: 2225–32.
30. Mansi I, Frei CR, Wang CP, Mortensen EM. Statins and new-onset diabetes mellitus and diabetic complications: a retrospective cohort study of US healthy adults. *J Gen Intern Med* 2015; 30 (11): 1599–610.
31. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24: 3–10.
32. Nielsen SF, Nordestgaard BG. Statin use before diabetes diagnosis and risk of microvascular disease: a nationwide nested matched study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 894–900.
33. O'Keefe JH, Di Nicolantonio JJ, Carl J, Lavi CJ, Bell DSH. The Influence of Statins on Glucose Tolerance and Incipient Diabetes. *US Endocrinology* 2014; 10 (1): 68–74. doi: 10.17925/USE.2014.10.01.68.
34. FDA Drug Safety Communication. Important safety label changes to cholesterol lowering statin drugs. 2012. Available from URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>.
35. Maki KC, Ridker PM, Brown WV et al. An assessment by the Statin Diabetes Safety Task Force: 2014 update. *J of Clinic Lipidol* 2014; 8: S17–S29.
36. 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.
37. Кошельская О.А., Сушкова А.С., Сушкова Т.Е. и др. Длительная терапия аторвастатином у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом: влияние на гликемию и локальную сосудистую жесткость. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2013; 12 (4): 223–9. / Koshel'skaia O.A., Sushkova A.S., Suslova T.E. i dr. Dlitel'naiia terapiia atorvastatinom u bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa i sakharным диабетом: vliianie na glikemii i lokal'nuiu sosudistuiu zhestkost'. *Serdtshe: zhurnal dlia praktikuiushchikh vrachei*. 2013; 12 (4): 223–9. [in Russian]
38. Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I et al. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycemic control. *Diabetologia* 2006; 49: 1881–92.
39. Kanda M, Satoh K, Ichihara K. Effects of atorvastatin and pravastatin on glucose tolerance in diabetic rats mildly induced by streptozocin. *Biol Pharm Bull* 2003; 26: 1681–84.
40. Abel ED, Peroni O, Kim JK et al. Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver. *Nature* 2001; 409: 729–33.
41. Nakata M, Uto N, Maruyama I, Yada T. Nitric oxide induces apoptosis via Ca²⁺-dependent processes in the pancreatic beta-cell line MIN6. *Cell Struct Funct* 1999; 24: 451–5.
42. Yada T, Nakata M, Shiraishi T, Kakei M. Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose-induced cytosolic Ca²⁺ signaling and insulin secretion due to blockade of L-type Ca²⁺ channels in rat islet beta-cells. *Br J Pharmacol* 1999; 126: 1205–13.
43. Navarese EP, Buffon A, Andreotti F et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2013; 111: 1123–30.
44. Kawai Y, Sato-Ishida R, Motoyama A, Kajinami K. Place of pitavastatin in the statin armamentarium: promising evidence for a role in diabetes mellitus. *Drug Des Devel Ther* 2011; 5: 283–97.
45. Carter AA, Gomes T, Camacho X et al. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ* 2013; 346: f2610.
46. Zhou Y, Yuan Y, Cai RR et al. Statin therapy on glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Exp Opin Pharmacother* 2013; 14: 1575–84.
47. Sabatine MS, Wiviott SD, Morrow DA et al. High-dose atorvastatin associated with worse glycemic control: PROVE-IT TIMI-22 substudy (Abstract). *Circulation* 2004; 110: S834.

48. Sever PS, Dahlöf 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 multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–58.
49. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685–96.
50. Takano T, Yamakawa T, Takahashi M et al. Influences of statins on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb* 2006; 13: 95–100.
51. Ogawa H, Matsui K, Saito Y et al. Differences between rosuvastatin and atorvastatin in lipid-lowering action and effect on glucose metabolism in Japanese hypercholesterolemic patients with concurrent diabetes. Lipid-lowering with highly potent statins in hyperlipidemia with type 2 diabetes patients (LISTEN) study. *Circ J* 2014; 78 (10): 2512–15.
52. 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.
53. Study of the effectiveness of additional reductions in cholesterol and homocysteine (SEARCH) Collaborative group. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1658–69.
54. Koh KK, Quon MJ, Han SH et al. Differential metabolic effects of pravastatin and simvastatin in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2009; 204: 483–90.
55. Baker WL, Talati R, Coleman CI. Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87 (1): 98–107.
56. Ishikawa M, Namiki A, Kubota T et al. Effect of pravastatin and atorvastatin on glucose metabolism in nondiabetic patients with hypercholesterolemia. *Inter Med* 2006; 45: 51–5.
57. 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.
58. 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.
59. Lamendola C, Abbasi F, Chu JW et al. Comparative effects of rosuvastatin and gemfibrozil on glucose, insulin, and lipid metabolism in insulin-resistant, nondiabetic patients with combined dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2005; 95: 189–93.
60. Anagnostis P, Selamatzidou D, Polyzos SA et al. Comparative effects of rosuvastatin and atorvastatin on glucose metabolism and adipokine levels in non-diabetic patients with dyslipidemia: a prospective randomized open-label study. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 679–83.
61. Ma T, Tien L, Fang CL, Liou YS, Jong GP. Statins and new-onset diabetes: a retrospective longitudinal cohort study. *Clin Ther* 2012; 34 (9): 1977–83.
62. Кошельская О.А., Винницкая И.В., Конько Т.Ю. и др. Сравнительное рандомизированное исследование по оценке влияния длительной терапии розувастатином в сочетании с комбинацией atorvastatina и ezetimiba на показатели углеводного обмена и уровень адипокинов у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом. *Кардиология*. 2015; 3 (55): 39–46. / Koshel'skaia O.A., Vinnitskaia I.V., Kon'ko T.Iu. i dr. Sravnitel'noe randomizirovannoe issledovanie po otsenke vliianiia dlitel'noi terapii rozuvastatinom v sochetanii s kombinatsiei atorvastatina i ezetimiba na pokazateli uglevodnogo obmena i uroven' adipokinov u bol'nykh ishemicheskoi bolezniu serdtsa i sakharnym diabetom. *Kardiologiya*. 2015; 3 (55): 39–46. [in Russian]
63. MKuser W, Perwitz N, Meier B et al. Direct adipotropic actions of atorvastatin: differentiation state-dependent induction of apoptosis, modulation of endocrine function, and inhibition of glucose uptake. *Eur J Pharmacol* 2007; 564 (1–3): 37–46.
64. Sasaki J, Iwashita M, Kono SJ. Statins: beneficial or adverse for glucose metabolism. *Atheroscler Thromb* 2006; 13: 123–9.
65. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fund Clin Pharmacol* 2004; 19: 117–25.
66. Djousse L, Gaziano JM, Buring JE, Lee I-M. Dietary omega-3 fatty acids and fish consumption and risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 143–50.
67. Flory JH, Ellenberg S, Szapary PO et al. Antidiabetic action of bezafibrate in a large observational database. *Diabetes Care* 2009; 32: 547–51.
68. Deushi M, Nomura M, Kawakami A. Ezetimibe improves liver steatosis and insulin resistance in obese rat model of metabolic syndrome. *FEBS Lett* 2007; 581: 5664–70.
69. Yagi S, Akaike M, Aihara K et al. Ezetimibe ameliorates metabolic disorders and microalbuminuria in patients with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17: 173–80.
70. Moutzouri E, Liberopoulos E, Mikhailidis DP et al. Comparison of the effects of simvastatin vs. rosuvastatin vs. simvastatin/ezetimibe on parameters of insulin resistance. *Int Clin Pract* 2011; 65 (11): 1141–8.
71. Du Broff RJ. The statin diabetes conundrum: short-term gain, long-term risk or inconvenient truth? *Evid Based Med* 2015; 20 (4): 121–3.
72. Kearney P, Blackwell L, Collins R et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117–25.
73. Sheng X, Murphy M, Macdonald T, Wei L. Effect of statins on total cholesterol concentrations and cardiovascular outcomes in patients with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 1201–8.
74. de Lorgeril M, Hamazaki T, Kostucki W et al. Is the use of cholesterol-lowering drugs for the prevention of cardiovascular complications in type 2 diabetics evidence-based? A systematic review. *Rev Recent Clin Trials* 2012; 7: 150–7.
75. Liew SM, Lee PY, Hanafi NS et al. Statins use is associated with poorer glycemic control in a cohort of hypertensive patients with diabetes and without diabetes. *Diabetology Metabol Syndrome* 2014; 6: 53. doi:10.1186/1758-5996-6-53.
76. Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet* 2014; S0140-6736(14)61183-1.
77. Besseling J, Kastelein JJP, Defesche JC et al. Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2015; 313 (10): 1029–36. doi: 10.1001/jama.2015.1206.
78. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* 2013; 368: 1279–90.
79. Salas-Salvado J, Bullo M, Babio N et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the mediterranean diet. Results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care* 2011; 34 (1): 14–9.
80. Jahangir E, Fazio S, Sampson UKA. Incident diabetes and statins: the blemish of an undisputed heavy weight champion? *Br J Clin Pharmacol* 2012; 75 (4): 955–8.
81. Chogtu B, Magazine R, Bairy KL. Statin use and risk of diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2015; 6 (2): 352–7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Карпов Ростислав Сергеевич – академик РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. ФГБНУ НИИ кардиологии. E-mail: tvk@cardio-tomsk.ru
 Кошельская Ольга Анатольевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. ФГБНУ НИИ кардиологии. E-mail: koshel@cardio-tomsk.ru