

СТАТИНЫ И РИСК РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

О.М. Драпкина*

Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова.
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Результаты рандомизированных контролируемых исследований убедительно продемонстрировали эффективность статинов в снижении сывороточного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности на 25-50% от исходного уровня. Статины могут повышать риск сахарного диабета (СД) при длительном приеме и при применении высоких доз. Диабетогенный эффект статинов не зависит от гидро- или липофильности статинов, это общий класс-эффект. Однако у пациентов с СД применение статинов обязательно. Диабетогенный риск статинов преувеличен, и мы будем продолжать лечить наших пациентов статинами.

Ключевые слова: статины, риск сахарного диабета.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(4):444-447

Statins and the risk of diabetes mellitus

O.M. Drapkina*

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul 8-2, Moscow, 119991 Russia

Randomized controlled trials have clearly demonstrated the efficacy of statins in reduction of serum low density lipoprotein cholesterol level by 25-50% from the baseline. Statins may increase the risk of diabetes mellitus (DM) in long-term therapy and use of high doses. Diabetogenic action is statins class effect and does not depend on their hydrophobic or hydrophilic properties. However, the use of statins in patients with DM is obligatory. The statins diabetogenic risk is exaggerated and we will continue to treat our patients with statins.

Key words: statins, risk of diabetes mellitus.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(4):444-447

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): drapkina@bk.ru

Введение

В настоящее время с целью модификации липидного профиля используются 4 группы препаратов: секвестранты желчных кислот, никотиновая кислота, производные фиброевой кислоты и статины. Кроме общепризнанного доказанного влияния статинов на липидный профиль, они обладают также рядом так называемых плейотропных эффектов, которые могут влиять на различные звенья патогенеза инсулинорезистентности и сахарного диабета (снижение экспрессии различных молекул адгезии, ингибирование пролиферации и миграции клеток гладкой мускулатуры, антитромботический эффект, подавление воспаления и др.).

Статины являются конкурентными ингибиторами 3-гидрокси-3-метилглутарил КоА-редуктазы – ключевого фермента, участвующего в биосинтезе холестерина в печени. Результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) убедительно продемонстрировали эффективность данной группы препаратов в снижении сывороточного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) на 25-50% от исходного уровня [1].

Известно, что назначение статинов ведет к снижению риска инфаркта миокарда, инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений среди пациентов с ишемической болезнью сердца. В целом наблюдается сни-

жение неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний приблизительно на 30% [1,2]. Согласно Национальной образовательной программе США по холестерину (NCEP III) статины показаны в качестве терапии первой линии с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений [1]. Что касается первичной профилактики, то прием статинов, в частности розувастатина, оправдан у пациентов с низким сердечно-сосудистым риском и повышенным уровнем С-реактивного белка (СРБ) [1].

Однако в течение последних лет активно обсуждается вопрос о возможном увеличении риска развития сахарного диабета (СД) 2 типа на фоне лечения статинами.

Статины и риск сахарного диабета

О случаях возникновения СД на фоне лечения статинами впервые стало известно в 2003 г. [3]. Развитие СД не было связано с какими-либо изменениями образа жизни и диеты, а прекращение терапии аторвастатином отчетливо ассоциировалось с быстрым разрешением СД. Кроме этого, кратковременное назначение правастатина с его последующей отменой отчетливо коррелировало с уровнем глюкозы крови [4].

В 2001 г. были опубликованы результаты клинического исследования WOSCOPS – первого двойного слепого РКИ, направленного на изучение риска возникновения диабета, ассоциированного с терапией статинами [5]. Данное исследование включало в себя 6595 мужчин в возрасте 45-64 лет с гиперхолестеринемией и от-

Сведения об авторе:

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

сутствием признаков сердечно-сосудистых заболеваний, которые были рандомизированы на 2 группы: получавшие плацебо или правастатин (40 мг/сут). В подисследование после рандомизации вошли 5974 мужчин с 2 или более измерениями повышенного уровня глюкозы, которые ранее не обращались к врачу по поводу СД, а уровень глюкозы натощак был $\leq 7,0$ ммоль/л.

Сахарный диабет диагностировался при уровне глюкозы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л в двух последовательных измерениях. В период наблюдения (3,5-6,1 года) у 139 человек был впервые диагностирован сахарный диабет. После корректировки по индексу массы тела, уровню триглицеридов, глюкозы крови и другим исходным характеристикам, у пациентов, которым проводилась терапия правастатином, относительный риск (ОР) СД составил 0,70 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,50-0,98]. Таким образом, терапия правастатином сопровождалась снижением риска возникновения сахарного диабета на 30% ($p=0,042$) [5].

Исследование WOSCOPS – практически единственное РКИ, показавшее снижение риска развития СД. Необходимо отметить, что в исследование WOSCOPS были включены только мужчины.

В ходе ряда других исследований аторвастатина в дозе 10 мг/сут (ASCOT-LLA, CARDS) и симвастатина в дозе 40 мг/сут (HPS) не было выявлено значительного влияния данной группы препаратов на риск развития СД или на его клиническое течение [3].

Так, в исследование ASCOT-BPLA было включено 19257 пациентов в возрасте 40-79 лет с артериальной гипертензией и наличием, по крайней мере, трех других сердечно-сосудистых факторов риска [6]. Пациенты были рандомизированы на две группы и получали комбинации ателолол/тиазидный диуретик или амлодипин/периндоприл. В ходе основного исследования наблюдалось значительное снижение риска развития СД у пациентов, получавших комбинированную терапию амлодипином и периндоприлом, по сравнению с группой, получавшей комбинацию ателолола и тиазидного диуретика. Для предотвращения одного впервые выявленного случая СД необходимо было пролечить 30 пациентов в течение 5 лет (95% ДИ 23-42). Среди пациентов, включенных в исследование, 10305 больных с уровнем общего холестерина $\leq 6,5$ ммоль/л были в дальнейшем рандомизированы на две группы: группа приема аторвастатина (10 мг/сут) и контрольная группа (ASCOT-LLA) [3]. Исследование было приостановлено досрочно (среднее время наблюдение составило 3,3 года) в связи с развитием комбинированной конечной точки в группе плацебо: ОР 0,64 (95% ДИ 0,50-0,83). При этом значимого различия между двумя группами относительно развития СД на фоне терапии статинами выявлено не было – ОР 1,15 (95% ДИ 0,91-1,44).

В исследовании PROVE-IT впервые оценивали влияние различных статинов на гликемический контроль. 4162 пациента, перенесших острый коронарный синдром, были рандомизированы на две группы. Первая группа получала интенсивную терапию аторвастатином в дозе 80 мг/сут, а вторая – стандартную терапию правастатином в дозе 40 мг/сут. Среди всех пациентов с исходным уровнем HbA1c $\leq 6,0\%$ и независимо от наличия СД, риск увеличения HbA1c $> 6,0\%$ был выше среди пациентов принимавших аторвастатин, чем среди пациентов, принимавших правастатин ОР 1,84 (95% ДИ 1,52-2,22) [7].

В исследовании JUPITER наблюдалось увеличение частоты случаев впервые выявленного СД среди пациентов, принимающих статины, по сравнению с группой, получавшей плацебо (на 25%) без увеличения уровня гликемии: ОР 1,25 (95% ДИ 1,05-1,49). Следует отметить, что у 77% пациентов, включенных в группу приема статинов, у которых в дальнейшем развился сахарный диабет, исходно имелось нарушение толерантности к глюкозе. В отличие от более ранних исследований, одним из критериев для участия в исследовании JUPITER являлось наличие повышенного уровня высокочувствительного СРБ, что также ассоциируется с возрастанием риска развития сахарного диабета [8].

Возможные механизмы влияния статинов на метаболизм глюкозы

Единого мнения относительно механизма влияния статинов на развитие сахарного диабета не существует [9]. Спорным остается вопрос, можно ли считать снижение чувствительности к инсулину под влиянием статинов их класс-эффектом.

В исследовании 345417 мужчин Sukhija et al. показали, что снижение чувствительности к инсулину является класс-эффектом для данной группы препаратов [10]. Уровень глюкозы натощак у пациентов, принимающих статины без диабета, составило 7 мг/дл, а у пациентов, не принимающих статины, – 5 мг/дл ($p < 0,0001$). Данный эффект был в дальнейшем также подтвержден при терапии аторвастатином [11] и розувастатином [12], терапия которыми приводила к дозо-зависимому повышению инсулинорезистентности. В метаанализе 13 РКИ статинов Sattar N. et al. [13] изучали вероятность развития диабета среди 91140 участников. Терапия статинами ассоциировалась с повышением риска развития СД на 9%, т.е. развитие одного впервые выявленного случая СД на 255 пациентов, получавших лечение статинами в течение 4 лет. Однако абсолютный риск был низким, 1 случай на 1000 пациентов-лет лечения.

Авторами другого метаанализа были получены данные об отсутствии влияния статинов на чувствительность к инсулину как класс-эффекта [14]. Правастатин значительно улучшал чувствительность тканей к инсулину по

сравнению с группой плацебо [стандартизованная разность средних (СРС) 0,342; 95% ДИ 0,032-0,621; $p=0,03$], тогда как симвастатин ухудшал чувствительность к инсулину (СРС -0,321; 95% ДИ -0,526– -0,117; $p=0,03$) [14].

Некоторые побочные эффекты статинов являются прямым результатом ингибирования ГМК-КоА редуктазы на пути синтеза холестерина из мевалоната, и поэтому неизбежны. К промежуточным продуктам на пути синтеза относятся, в частности, молекулы фарнезил пирофосфата (FPP) и геранилгеранил пирофосфата (GGPP), которые участвуют в присоединении изопреноидной группы более чем к 100 сигнальным молекулам на этапе посттрансляционных изменений (пренилирования). Изопреноидная группа необходима для функционирования малых ГТФ-аз семейства Rho, таких как Rac, Rho, Rab. Некоторые из этих ГТФ-аз являются молекулярными «переключателями», другие участвуют в процессах внутриклеточного мембранного транспорта [15].

Многие благоприятные плейотропные эффекты статинов, такие как антиоксидантное, противовоспалительное и антипролиферативное действие, могут быть связаны со снижением способности пренилирования сигнальных молекул.

Менее желательные последствия ингибирования ГМК-КоА редуктазы связаны с недостаточностью метаболитов мевалоната, таких как убихинон и долихол. Долихол – это семейство линейных полиизопренолов, содержащих 16-22 изопреновых единиц, являющихся переносчиками и участвующими в N-гликозилировании гликопротеинов. Они также служат сайтами «сборки» олигосахаридов в процессе формирования гликопротеинов и поддерживают текучесть и проницаемость мембраны, необходимые для созревания и секреции гликопротеинов.

Инсулинорезистентность на фоне применения статинов также может возникать за счет влияния на процесс образования мембранного белка-транспортера глюкозы – SLC2A4 (ГЛЮТ-4) [16]. Данное предположение подтверждается устранением эффекта статинов под действием предшественника изопреноида – мевалоната [16].

Подавление синтеза убихинона (CoQ10), эссенциального фактора, обеспечивающего транспорт электронов в митохондриях, может приводить к замедленному образованию АТФ в панкреатических β -клетках, и, следовательно, к задержке высвобождения инсулина из клеток.

Клетки жировой ткани влияют на метаболизм глюкозы и течение сахарного диабета посредством выброса адипоцитокинов, в результате чего действие инсулина может изменяться [17]. Влияние адипоцитов на метаболизм глюкозы в значительной степени зависит от степени их дифференцировки.

Применение аторвастатина препятствует созреванию адипоцитов и приводит к сокращению экспрессии SLC2A4 (ГЛЮТ-4) и, напротив, ускоряет экспрессию ГЛЮТ-1 в культуре клеток преадипоцитов и на модели мышей [17]. Это приводит к уменьшению инсулин-зависимого потребления глюкозы, вызванной пониженной чувствительностью к инсулину и может способствовать дальнейшему нарушению толерантности к глюкозе. Симвастатин и правастатин в меньшей степени влияют на степень дифференцировки адипоцитов.

Существует несколько сигнальных ступеней между воздействием на инсулиновый рецептор и транслокацией транспортера глюкозы (ГЛЮТ-4) из внутриклеточных компартментов на плазматическую мембрану. Разные статины могут влиять на данные ступени по-разному, и в зависимости от этого может реализовываться их различное влияние на толерантность к глюкозе [18]. Кроме того, различаясь по степени липофильности, статины могут влиять как на чувствительность к инсулину, так и на миотоксичность.

Механизмы влияния статинов на метаболизм глюкозы могут быть различными в зависимости от их свойств [19].

Водорастворимые статины, такие как розувастатин или правастатин, являются гепатоспецифичными и поэтому не так легко проникают в клетки поджелудочной железы и адипоциты. Они образуют слабые связи с ГМК-КоА редуктазой и обладают ограниченной способностью блокировать путь мевалоната вне клеток печени.

Жирорастворимые статины, такие как симвастатин и аторвастатин, с легкостью проникают во внепеченочные клетки, ингибируя синтез изопреноида, снижая уровень секреции инсулина и усиливая инсулинорезистентность. Липофильные ингибиторы ГМК-КоА редуктазы (в т.ч. симвастатин) дозо-зависимо препятствуют индуцированному глюкозой повышению внутриклеточного содержания Ca^{2+} в панкреатических β -клетках посредством блокады Ca^{2+} -каналов L-типа, приводя таким образом к снижению секреции инсулина. В то же время розувастатин и правастатин (водорастворимые статины) не оказывают аналогичного действия даже в высоких концентрациях – 100 мкг/мл [20].

К плейотропным эффектам статинов относится также воздействие на уровни адипонектина, лептина и других воспалительных медиаторов, оказывающих влияние на толерантность к глюкозе.

Так, на фоне применения симвастатина происходит заметное повышение уровня инсулина ($p=0,014$) и лептина ($p=0,028$) с одновременным снижением уровня адипонектина ($p=0,012$) и чувствительности к инсулину ($p=0,007$) по сравнению с исходным уровнем [21]. Напротив, правастатин повышает уровень адипонектина ($p=0,011$) и улучшает чувствительность к инсулину

($p=0,008$), не оказывая влияния на уровень инсулина ($p=0,437$) и лептина ($p=0,822$) [21].

Статины могут уменьшать инсулинорезистентность и оказывать протективное действие в отношении глюкозы за счет своих противовоспалительных эффектов. Известно, что провоспалительные маркеры связаны с повышенным риском развития СД у взрослых, а провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), вовлечены в процесс развития инсулинорезистентности за счет влияния на инсулиновые рецепторы. Однако, несмотря на способность симвастина снижать уровень высокочувствительного СРБ и моноцитарных медиаторов (ИЛ-6, ФНО- α), он не влияет на уровень адипонектина и не улучшает чувствительность к инсулину (индекс НОМА) среди пациентов с метаболическим синдромом по сравнению с группой плацебо [22].

Другим возможным объяснением статин-индуцированной инсулинорезистентности является дисфункция инсулиновых рецепторов и/или рецепторов инсулиноподобного фактора роста в результате нарушения гликозилирования. Кроме этого, за счет стимуляции рецепторов к ЛПНП в печени, большее количество ТГ-насыщенных частиц возвращается в печень, что может вызывать инсулинорезистентность.

Существует ограниченное количество исследований относительно влияния статинов на инсулинорезистентность в группе пациентов, страдающих метаболическим синдромом, т.е. находящихся в группе рис-

ка по развитию СД. У таких пациентов с целью уменьшения инсулинорезистентности целесообразно применение таких препаратов, как тиазолидинионит и метформин [20,23].

Ввиду выраженного снижения наиболее серьезных сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии статинами у пациентов, страдающих сахарным диабетом, незначительное увеличение риска развития диабета или ухудшение его течения в настоящее время не повлияло на принципы терапии в клинической практике и на существующие рекомендации, что, однако требует отдельного рассмотрения.

Заключение

Таким образом, статины могут повышать риск сахарного диабета при длительном приеме и при применении высоких доз. Диабетогенный эффект статинов не зависит от гидро- или липофильности статинов, это общий класс-эффект. Однако у пациентов с СД применение статинов обязательно. Необходимо пролечить 255 пациентов в течение 4 лет статинами, чтобы у одного развился сахарный диабет [23]. Это означает, что диабетогенный риск статинов преувеличен, и мы будем продолжать лечить наших пациентов статинами.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-24
- Rizzo M, Berneis K. Low-density lipoprotein size and cardiovascular risk assessment. *QJM*. 2006;99(1):1-14.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9364):1149-58.
- Ohmura C, Watada H, Hirose T, et al. Acute onset and worsening of diabetes concurrent with administration of statins. *Endocr J* 2005;52(3):369-72
- 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(3):357-62.
- Gupta AK, Dahlöf B, Dobson J, et al. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Determinants of new-onset diabetes among 19,257 hypertensive patients randomized in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm and the relative influence of antihypertensive medication. *Diabetes Care* 2008;31(5):982-8.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis Myocardial Infarction 22 Investigators. *N Engl J Med* 2004;350(15):1495-504.
- Kones R. Rosuvastatin, inflammation, C-reactive protein, JUPITER, and primary prevention of cardiovascular disease - a perspective. *Drug Des Devel Ther* 2010;4:383-413
- Sasaki J, Iwashita M, Kono S. Statins: beneficial or adverse for glucose metabolism. *J Atheroscler Thromb* 2006;13(3):123-9.
- Sukhija R, Prayaga S, Marshdeh M, et al. Effect of statins on fasting plasma glucose in diabetic and nondiabetic patients. *J Investig Med* 2009;57:495-499
- Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Atorvastatin causes insulin resistance and increases ambient glycemia in hypercholesterolemic patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1209-1216
- Kostapanos MS, Milionis HJ, Agouridis AD, et al. Rosuvastatin treatment is associated with an increase

- in insulin resistance in hyperlipidaemic patients with impaired fasting glucose. *Int J Clin Pract* 2009;63:1308-1313
- 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.
- Baker WL, Talati R, White CM et al. 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.
- Oldfield E. Targeting Isoprenoid Biosynthesis for Drug Discovery: Bench to Bedside. *Acc Chem Res* 2010; 43(9): 1216-1226
- Chamberlain LH. Inhibition of isoprenoid biosynthesis causes insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 2001;507(3):357-61.
- 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(8): 1881-92.
- Brozinick JT, Berkemeier BA, Elmendorf JS. "Acting" on GLUT4: Membrane & Cytoskeletal Components of Insulin Action. *Curr Diabetes Rev* 2007; 3(2): 111-122
- Koh KK, Quon MJ, Han SH et al. Differential metabolic effects of pravastatin and simvastatin in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2009;204(2):483-90.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Clinical Diabetes* 2009; 27(1): 4-16
- Devaraj S, Siegel D, Jialal I. Simvastatin (40 mg/day), adiponectin levels, and insulin sensitivity in subjects with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2007;100(9):1397-9
- Yada T, Nakata M, Shiraishi T, Kakei M. Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose-induced cytosolic Ca²⁺ signalling and insulin secretion due to blockade of L-type Ca²⁺ channels in rat islet beta-cells. *Br J Pharmacol* 1999;126:1205-13
- NICE clinical guideline 87. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. National Institute for Health and Clinical Excellence; 2009. Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg87niceguideline.pdf>. Date of access: 18.08.2013.

Поступила: 12.02.2013

Принята в печать: 27.06.2013