

УДК: 616.379-008.64:577.17.

Статины и риск возникновения сахарного диабета (обзор литературы)

О.Н. Крючкова, Д. Шахбазиди, Г. Шахбазиди.

Statins and the risk of diabetes (review)

O.N. Kruyhchkova, D. Shakhbazidi, G. Shakhbazidi

Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», Симферополь.

Ключевые слова: статины, сахарный диабет, аторвастатин, розувастатин, симвастатин.

Современными эпидемиологическими исследованиями установлено, что в большинстве стран лидирующее место в структуре заболеваемости и смертности занимают сердечно-сосудистые заболевания. Основу первичной и вторичной профилактики этих состояний составляют не только модификация кардио-метаболических факторов риска, но и активная медикаментозная профилактика. Целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний является снижение риска кардиоваскулярных осложнений и уровня смертности. Достижение данной цели возможно при использовании нескольких классов лекарственных препаратов, основным из которых является класс статинов.

Эффективность и безопасность статинов продемонстрирована в многочисленных клинических и эпидемиологических исследованиях. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации кардиологов по диагностике и лечению дислипидемий 2011 г., всем пациентам высокого уровня кардиоваскулярного риска показана немедленная липид-снижающая терапия с применением статинов или альтернативных гиполипидемических препаратов. Доказанное положительное влияние различных

поколений статинов на прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями достигается в результате не только снижения уровня липидов, но и благодаря многочисленным плеiotропным эффектам этих препаратов, способствующим стабилизации атеросклеротической бляшки и снижению выраженности эндотелиальной дисфункции.

Использование статинов, как и любых лекарственных средств, может сопровождаться развитием побочных эффектов. Традиционными мерами оценки переносимости этих препаратов является лабораторный контроль трансаминаз и креатинфосфокиназы. В ряде последних исследований была установлена возможная взаимосвязь между терапией статинами и риском развития гипергликемии.

В исследовании CORONA, которое проводилось под патронатом медицинского факультета университета Осло в 2007 году, было включено 5011 пациентов в возрасте от 60 лет с диагнозом: ИБС, сердечная недостаточность с систолической дисфункцией левого желудочка, II-IV ф.к. Пациенты были рандо-

195006, Украина, Симферополь, Крым, бульв. Ленина 5/7, e-mail office@csmu.strace.net

мизированы на две группы. Одна группа получала 10 мг розувастатина в сутки, другая – плацебо. В группе пациентов, принимавших розувастатин, наблюдалось достоверное снижение уровня ЛПНП на 45% и С-реактивного белка на 37%, по сравнению с контрольной группой. Но, результаты данного исследования показали незначительное увеличение в группе пациентов, принимавших розувастатин, заболеваемости сахарным диабетом. [1]

В исследовании JUPITER, которое проводилось 1332 специалистами по всему миру, было обнаружено, что пациенты, получавшие розувастатин, имели значительно более высокий средний уровень HbA1 и частоту диабета, по сравнению с контрольной группой. [2] Два недавно проведенных в университетах Глазго и Лейдена мета-анализа исследовали ассоциацию применения статинов с развитием сахарного диабета. Первый мета-анализ, объединивший результаты 13 рандомизированных многоцентровых исследований подтвердил, что терапия различными молекулами статинов взаимосвязана с повышенным риском гипергликемии [3]. Итогами второго мета-анализа 76 рандомизированных исследований, в которых суммарно приняли участие 111000 человек, стали установленный 9%-й относительный риск развития диабета (абсолютный риск около 1%) у пациентов, принимающих статины и повышенный риск (10-12%) гипергликемии при использовании высоких доз статинов. [4,5,6]

Также в недавно проведенном в Соединённых Штатах Америки крупномасштабном исследовании с участием 153840 женщин было отмечено, что терапия статинами увеличивает риск развития диабета у женщин в постменопаузе, независимо от группы используемого статина. Риск возникновения сахарного диабета у женщин, принимающих статины, в возрасте от 50 до 59 лет был на 4,21% выше, чем у не принимавших, соответственно у женщин в возрасте 60-69 лет – этот риск был выше на 3,45%, а в возрасте 70-79 лет – на 3,24% [7].

В исследовании SPARCL, которое проводилось совместными усилиями Калифорнийского университета и Главного госпиталя Сан-Франциско в 2010 году, применение статинов, по сравнению с плацебо, несколько повышало риск развития сахарного диабета 2 типа. Оно было разделено на два самостоятельных независимых исследования. В рамках первого были созданы 2 группы пациентов. Целью исследования было определение зависимости возникновения первично выявленного сахарного диабета 2 типа от дозы принимаемого аторвастатина. В первой группе у 351 пациента из 3798 (9,24%), получавших аторвастатин в дозе 80 мг/сут., был выявлен сахарный диабет 2 типа. Во второй группе он был выявлен у 308 пациентов из 3797 (8,11%), получавших аторвастатин в дозировке 10 мг/сут. Это исследование не показало существенной зависимости вероятности возникновения сахарного диабета от дозы принимаемого статина. Перед вторым исследованием стояла задача сравнить диабетогенность

аторвастатина и симвастатина. В первой группе у 239 пациентов из 3724 (6,42%), получавших аторвастатин в дозе 80 мг/сут., был выявлен сахарный диабет 2 типа. Во второй группе у 208 пациентов из 3724 (5,59%), принимавших симвастатин в дозе 20 мг/сут. Таким образом, было подтверждено диабетогенность обоих препаратов, которая несколько выше у аторвастатина. [8]

В 2012 г. ретроспективный анализ 13 исследований с участием 91140 пациентов продемонстрировал 9% увеличение риска развития сахарного диабета у пациентов принимающих любые статины, с преимущественным увеличением при использовании высоких доз. Полученные результаты стали основанием для внесения изменений Управлением по контролю качества лекарственных препаратов (США) в инструкции статинов в феврале 2012 г. В них сказано, что польза для пациентов при предотвращении сердечно-сосудистых катастроф, значительно выше, нежели небольшой риск увеличения гликемии и уровня HbA1c. Повышение риска развития диабета наблюдается преимущественно при использовании высоких доз, поэтому предпочтение должно отдаваться использованию низких и среднетерапевтических доз, достаточных для достижения целевых уровней ХС ЛПНП. С целью оценки безопасности статинов рекомендуется контроль HbA1.

Патогенетические механизмы, лежащие в основе развития гипергликемии у больных, принимающих статины, окончательно не выяснены. Определяются некоторые нарушения функций фермента глюкокиназы, а также снижение активности транспортных белков Glut 4, что возможно влияет на обмен глюкозы.

Таким образом, взаимосвязь риска развития гипергликемии и возможно сахарного диабета с использованием различных статинов, преимущественно в высоких дозах, доказана сегодня в ряде исследований. Однако, продемонстрировано, что частота данных рисков не сопоставима с возможностью статинов снижать вероятность сердечно-сосудистых катастроф. Поэтому статины, по-прежнему, должны быть использованы в медикаментозной профилактике пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, в т.ч. и у больных с сахарным диабетом II типа, с целью улучшения прогноза.

Литература

1. Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V., et al. for the corona group. Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248-61.
2. 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(21): 2195-207.
3. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet*. 2010; 375(9716):735-42.
4. Mills EJ, Wu P, Chong G, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM*. 2011; 104(2):109-24.
5. Risk of Incident Diabetes With Intensive-Dose Compared With Moderate-Dose Statin Therapy: A Meta-analysis. *JAMA* 2011;305(24):2556-2564. doi: 10.1001/jama.2011.860.
6. The controversies of Statin Therapy: Weighing the Evidence. *Journal of the American College of Cardiology Volume 60, Issue 10 2012 875-881.*

1. 7. Culver A., Pharm B., Ockene I., et al. Statin Use and Risk of Diabetes Mellitus in Post-menopausal Women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med.* 2012;172(2):144-152.

1. 8. Waters, DD 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.

1. 9. Oren Steen, MD and Ally P.H. Prebtani, MD. The statin paradox. *Parkhurst Exchange Vol.20, No.01, February 2012.*

Статини и риск возникновения сахарного диабета (обзор литературы)

О.Н. Крючкова, Д. Шахбазиди, Г. Шахбазиди.

В статье проведен анализ современных исследований в области изучения статинов. Приведены данные, подтверждающие повышение риска развития сахарного диабета при использовании различных статинов, преимущественно в высоких дозах. Также даны рекомендации по ведению пациентов, принимающих статины, с целью снижения этих рисков.

Ключевые слова: статины, сахарный диабет, аторвастатин, розувастатин, симвастатин.

Статини та ризик виникнення цукрового діабету (огляд літератури)

О.М. Крючкова, Д. Шахбазіди, Г. Шахбазіди.

У статті проведено аналіз сучасних досліджень в галузі вивчення статинів. Наведено дані, що підтверджують підвищення ризику розвитку цукрового діабету при використанні різних статинів, переважно у високих дозах. Також дані рекомендації щодо спостереження пацієнтів, які приймають статини, з метою зниження цих ризиків.

Ключові слова: статини, цукровий діабет, аторвастатин, розувастатин, симвастатин.

Statins and the risk of diabetes (review).

O.N. Kryuchkova, D. Shakhbazidi, G. Shakhbazidi.

In article the analysis of modern researches in the field of studying of statins has been carried out. The findings confirmed the increase of risk of development of diabetes at use various statins, mainly in high doses. Also recommendations about conducting the patients accepting statins, for the purpose of decrease of these risks are made.

Results of research CORONA in which 5011 persons have taken part, have shown slight increase of occurrence of a diabetes at the use of Rosuvastatin. In the jupiter investigation in which 111000 persons have taken part the rosuvastatin group had a higher (on the average, on 9% above) incidence of physician-reported diabetes.

In the SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) trial, new-onset T2DM developed in 166 of 1,905 patients randomized to atorvastatin 80 mg/day and in 115 of 1,898 patients in the placebo group (8.71% vs. 6.06%, adjusted HR: 1.37, 95% CI: 1.08 to 1.75, p = 0.011). In each of the 3 trials, baseline fasting blood glucose, body mass index, hypertension, and fasting triglycerides were independent predictors of new-onset T2DM. Across the 3 trials, major cardiovascular events occurred in 11.3% of patients with and 10.8% of patients without new-onset T2DM (adjusted HR: 1.02, 95% CI: 0.77 to 1.35, p = 0.69).

Thus, the interrelation of risk of development of a diabetes with use of various statins, mainly in high doses, is proved today in a number of researches.

Keywords: statins, diabetes, atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin.