

ОГЛЯДИ

ПРОБЛЕМА ДІАБЕТОГЕННОГО ПОТЕНЦІАЛУ СТАТИНІВ І ШЛЯХИ ЇЇ ВИРІШЕННЯ (огляд літератури)*

Бугерук В. В., Волошина О. В., Дукова О. Р.,

Лисий І. С., Найдьонова О. В., Дичко Т. О.

*Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна
bugeruk.vv@gmail.com*

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) атеросклеротичного генезу є провідною причиною смертності в усьому світі [1]. У хворих на цукровий діабет (ЦД) загальний ризик виникнення серцево-судинних ускладнень (ішемічної хвороби серця, ішемічного інсульту та судинної смерті) збільшується вдвічі [2]. Статинотерапія дозволяє ефективно не тільки зменшувати рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), але й суттєво зменшувати ризик кардіоваскулярних подій у хворих з високим ризиком, в тому числі й у хворих на ЦД [2, 3]. Однак при статинотерапії може спостерігатись порушення показників вуглеводного обміну та збільшуватись ризик виникнення нових випадків ЦД [4], що викликає занепокоєння як у клініцистів, так і в пацієнтів.

Рандомізовані, контрольовані дослідження підтверджують безпечність статинотерапії в хворих, які відповідали критеріям включення та приймали ліпідзнижуючі препарати відносно короткий час [5].

Сучасні метааналізи та систематичні огляди проведених досліджень виявили помірний діабетогенний потенціал статинів, зокрема розувастатину [4, 6, 7, 8]. Проблему почали широко обговорювати після вивчення результатів застосування розувастатину в дослідженні JUPITER [9]. В багаточетровому рандомізованому дослідженні JUPITER, в якому вивчалась ефективність та безпечність розувастатину 20 мг на добу для первинної профілактики порівняно з плацебо, встановлено збільшення ризику розвитку нових випадків ЦД на 25%, переважно в пацієнтів з компонентами метаболічного синдрому [9]. Дослідження Koh K.K. et al. [10] показало, що прийом розувастатину асоціюється з розвитком таких побічних метаболічних ефектів, як інсулінорезистентність.

Аторвастатин має більш тривалу історію застосування порівняно з розувастатином. Він почав використовуватись в США з 1996 року і став одним з найбільш призначуваних препаратів [11]. Метааналіз

* The authors assume responsibility for the published work.

The authors guarantee absence of competing interests and their own financial interest when carrying out the research and writing the article.

The manuscript was received by the editorial staff 14.06.2020.

трьох досліджень, в яких використовували аторвастатин для вторинної профілактики кардіоваскулярних подій (TNT, IDEAL, SPARCL) [12] показав важливість базового рівня глікемії натще і компонентів метаболічного синдрому (МС) як прогностичних факторів ризику розвитку нових випадків ЦД. Встановлено, що пацієнти без МС мали ризик виникнення ЦД менше, ніж 2%; пацієнти з 1 компонентом МС мали ризик 4–5%. У хворих з 3–4 компонентами МС ризик був більшим 10%. За даними цього метааналізу предикторами нових випадків ЦД 2 типу на фоні прийому статину виділені такі 4 фактори: підвищення рівня глюкози в крові натще більше 100 мг/дл, тригліцеридів натще більше 150 мг/дл, індекс маси тіла (ІМТ) вищий 30 кг/м² та наявність артеріальної гіпертензії в анамнезі. Є дані про те, що застосування аторвастатину в добовій дозі 80 мг не збільшувало захворюваність на ЦД у пацієнтів з 0-1 фактором ризику, але збільшувало на 24% у пацієнтів із 2–4 факторами ризику [13].

Систематичний огляд з використанням даних 1,9 мільйонів пацієнтів проведений для дослідження впливу статинів на виникнення нових випадків ЦД або погіршення контролю глікемії у хворих на ЦД [7] показав взаємозв'язок між прийомом аторвастатину в дозі 80 мг/добу та збільшенням ризику нових випадків ЦД і погіршенням контролю глікемії у хворих на ЦД. Лікування правастатином, пітавастатином або меншими дозами аторвастатину супроводжувалось нижчим ризиком виникнення нових випадків ЦД.

Проведене у США дослідження СНАМР Kaiser Permanente у дорослих без ЦД з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань, асоційованих з атеросклерозом [14], виявило збільшення ризику виникнення ЦД в пацієнтів, які отримували статин (0,69; 95% ДІ 0,64 до 0,74) порівняно з тими, хто не отримував ліпідзнижуючі препарати (0,42; 95% ДІ 0,38 до 0,46). Після додаткового коригування терапії статинами спостерігалось помірне підвищення ризику виникнення ЦД (скоригований коефіцієнт небезпеки 1,17; 95% ДІ 1,02 до 1,34).

Асоціація метаболічного синдрому та індукованої статинами глікемічної дисрегуляції вивчалася в дослідженні METSIM (Metabolic Syndrome in Men) [15]. До дослідження було включено 2142 пацієнтів віком 45–73 роки з МС але без діагностованого діабету, які приймали статини або плацебо. Інтенсивне лікування статинами протягом 5,9 років було пов'язане зі збільшенням виявлення нових випадків ЦД 2 типу на 46% (11,2% порівняно з 5,8% у тих пацієнтів, які не отримували статини, $P < 0,001$), що складає 10 нових випадків на 1000 пацієнтів на рік лікування. Ці особи були старшими за віком, мали більшу вагу та меншу фізичну активність. У цих пацієнтів перед початком дослідження були більш низькі рівні холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та більш високі рівні тригліцеридів, більшу глікемію натще та вищий рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c). Довготривале спостереження пацієнтів в дослідженні METSIM показало, що підвищений ризик нових випадків ЦД при терапії статинами пояснювався порушенням як чутливості до інсуліну, так і секреції інсуліну [15].

Голандські дослідники у популяційному дослідженні Rotterdam Study проаналізували дані 9 535 осіб старших за 45 років, які не мали ЦД на момент включення [16]. Середній період спостереження тривав 4 роки, за цей час ЦД був діагностований в 7,5% пацієнтів ($n = 716$). У дослідженні 10% пацієнтів приймали статини, серед яких переважна більшість вживала симвастатин (57%), аторвастатин (26%) та правастатин (10%). У тих хворих, які приймали статини порівняно з особами, які ніколи не приймали статини, була вищою концентрація інсуліну натще ($\beta = 0.07$; 95% СІ: 0.02 до 0.13) та вища інсулінорезистентність ($\beta = 0.09$; 95% СІ: 0.03 до 0.14).

Використання статинів було асоційовано з 38% підвищенням ризику розвитку ЦД 2 типу (відносний ризик — 1,38; 95% СІ: 1,09 до 1,74). Ризик розвитку захворювання був вищим в осіб з порушеннями вуглеводного обміну та в осіб з надлишковою вагою тіла та ожирінням (відносний ризик — 1.42).

Preiss D. та співавтори провели метааналіз 5 досліджень, які включали 32752 учасника без початкового діабету [17]. Протягом 4,9 років спостереження у хворих було виявлено 2749 нових випадків ЦД. Серед цих пацієнтів 1449 (8,8%) отримували статинотерапію високої інтенсивності, а 1300 (8,0%) приймали статинотерапію середньої інтенсивності. Автори зробили висновок про значне збільшення ризику розвитку ЦД при застосуванні статинів у високих дозах порівняно з терапією меншими дозами (відносний ризик — 1,15; 95%, ДІ 1,05–1,26). Дослідники також констатували найбільшу небезпеку виникнення нових випадків ЦД в перші 4 місяці лікування статинами [17].

Відносний ризик нових випадків ЦД при застосуванні правастатину 40 мг/добу порівняно з плацебо для первинної профілактики в дослідженні WOSCOPS становив 0,69; 95% ДІ, (0,49 до 0,96) [18], в дослідженні ALLHAT-LLT — 1,14; 95% ДІ (0,96–1,37) [19] і для вторинної профілактики в дослідженні PROSPER — 1,30; 95% ДІ (1,04 до 1,63) [20]. Пітавастатин, можливо, має менший вплив на ризик виникнення ЦД [21, 22]. Однак за відсутності прямих порівняльних досліджень, остаточні твердження про те, чи відрізняється будь-який із статинів за своїм впливом на глікемію, неможливі.

В опублікованій в 2019 році науковій заяві щодо безпеки статинів та пов'язаних з ними побічних явищ Американська асоціація серця констатує, що терапія статинами збільшує відносний ризик розвитку нових випадків ЦД приблизно в 1,1 рази при застосуванні помірних доз статинів та 1,2 рази при проведенні інтенсивної терапії статинами протягом 5 років [23]. Абсолютний ризик індукованого статинами ЦД в основних випробуваннях, розглянутих експертами в науковій заяві, становив приблизно 0,2% на рік.

Потенційні механізми виникнення нових випадків ЦД наразі вивчаються і обговорюються в гіпотезах щодо механізму діабетогенної дії статинів [6, 24]. Дослідження на тваринних моделях свідчать про можливий вплив статинотерапії на молекулярні

механізми функціонування та апоптозу бета-клітин острівців Лангерганса підшлункової залози [25]. Вважають, що статини впливаючи на 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А (ГМГ КоА) редуктазу, як на основну мішень своєї дії, можуть модифікувати інсулінорезистентність та продукцію інсуліну [26]. Статини зменшують рівень коензиму Q10 (Ко Q10) через інгібування мевалонатного шляху, що погіршує мітохондріальний електронний транспорт та виробництво аденозинтрифосфату (АТФ), який є основним регулятором секреції інсуліну за рахунок впливу на K^+ канали, мембранну деполаризацію та відкриття кальцієвих каналів [27]. Статини пригнічують кальцієві канали L типу та обмежують накопичення цитозольного кальцію до рівня необхідного для секреції інсуліну [28].

Виснаження статинами мембранного холестерину призводить до підвищеної плинності клітинних мембран, накопичення внутрішньоклітинно неестерифікованого холестерину та тригліцеридів, що супроводжується ліпотоксичним ефектом та апоптозом β -клітин підшлункової залози [29]. Підвищується експресія IL-6, туморнекротичного фактору та ангіотензиногену [25]. Крім того, виснаження мембранного холестерину знижує експресію гена та вміст GLUT-4 інсулін-чутливого транспортера глюкози [30] в адипоцитах, скелетних м'язах та гепатоцитах, що може сприяти порушенню гомеостазу глюкози та розвитку статин-індукованого ЦД [31]. Є дані, що при статинотерапії також порушується структура мембранних кавеол, які є особливими мікродоменами клітинних мембран та містять багато сфінголіпідів та холестерину. Оскільки в кавеолах знаходяться рецептори інсуліну, це може погіршити його сигнальний потенціал [32].

Статини знижують синтез ізопренів, які є проміжними продуктами метаболізму холестерину та стероїдів. Це пошкоджує пост-трансляційну модифікацію малих G білків, що мають важливе значення при екзоцитозі інсулін-вмісних гранул [33]. На тваринних моделях (миші) виявлена дисфункція ендоплазматичного ретикулу-

му, який є місцем складання молекул інсуліну в β -клітинах острівців Лангерганса [34]. При цьому відмічено помітне зростання концентрації окислених фосфоліпідів, три- та діацилгліцеринів та кераміду молекули ліпиду, що теж призводить до клітинного апоптозу та порушує продукцію інсуліну β -клітинами.

Дослідження нуклеотидних поліморфізмів в гені ГМГ КоА редуктази виявило залежність між ступенем пригнічення активності ГМГ КоА редуктази та зниженням рівня ЛПНЩ в плазмі крові, а також залежність між ІМТ та підвищенням інсулінорезистентності та ризику діабету [35].

Асоціацію статинотерапії з новими випадками ЦД 2 типу також пов'язують із статин-індукованим зменшенням рівня циркулюючого адипонектину [27]. Рівні адипонектину виявляють негативну кореляцію з вісцеральним ожирінням, дисліпідемією та резистентністю до інсуліну, тоді як за вищого рівня адипонектину значно менший ризик розвитку ЦД [36]. Наразі немає переконливих доказів того, що вплив статинів на адипонектин пов'язаний з резистентністю до інсуліну та розвитком ЦД, неоднорідність впливу пояснюють різними біофізичними властивостями статинів.

У деяких експериментах *in vitro* застосування ліпофільних статинів було пов'язане з більш високим ризиком розвитку діабету, але метааналіз не показав збільшення ризику в порівнянні з гідрофільними статинами [4]. Baker W.L. та ін. показали в метааналізі, що симвастатин знижував чутливість до інсуліну, правастатин збільшував його, а аторвастатин і розувастатин не мали суттєвого впливу на чутливість до інсуліну в хворих без діабету [37].

В дослідженнях на тваринних моделях (лабораторні щурі та миші) виявлено, що застосування ловастатину сприяє зменшенню вивільнення інсуліну [38], симвастатин гальмує збільшення першої фази глюкози і коливання концентрації цитозольного кальцію, зменшує глюкозо-стимульоване вивільнення інсуліну [28]. Симвастатин інгібує β -клітинні канали кальцію L-типу, запобігає підвищенню рівня цитозольного кальцію, необхідного для секреції інсулі-

ну, зменшує синтез АТФ, який є важливим регулятором секреції інсуліну, впливаючи на мембранну деполаризацію та подальше відкриття кальцієвих каналів [39]. Порушення толерантності до глюкози, зниження чутливості до інсуліну та зниження рівня Ко Q10 в біоптатах скелетних м'язів виявлені у пацієнтів, які приймали симвастатин [33].

Клінічне значення діабетогенного потенціалу статинів

Отже, сучасний аналіз результатів довготривалої статинотерапії, даних рандомізованих клінічних та генетичних досліджень надає переконливі докази того, що терапія статинами пов'язана з невеликим, але значним абсолютним збільшенням ризику нових випадків ЦД (приблизно один випадок на 1000 пацієнтів на рік лікування), але також запобігає за той же період виникненню п'яти нових випадків серцево-судинних захворювань [29]. Виявлений діабетогенний потенціал статинів може бути класовим ефектом, ризик збільшує високоінтенсивна терапія статинами.

Помірний діабетогенний потенціал статинів не має впливати на прийняття клінічних рішень для пацієнтів з середнім або високим ризиком серцево-судинних подій або діагностованим серцево-судинним захворюванням [6].

Атерогенна дисліпідемія у хворих з ЦД 2 типу і в пацієнтів з підвищеною інсулінорезистентністю є особливо важливим фактором ризику кардіо-васкулярних захворювань. Оскільки серцево-судинні переваги статинів щодо попередження основних несприятливих серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із ЦД та без нього домінують порівняно з малим, але значущим ризиком розвитку нових випадків ЦД, сучасні стандарти передбачають застосування статинів для зменшення ризиків, в тому числі і в пацієнтів з діагностованим ЦД [2, 19, 27].

Сучасна настанова щодо лікування пацієнтів з ЦД, предіабетом та серцево-судинними захворюваннями (ESC, 2019) [2] для пацієнтів з ЦД 2 типу з дуже високим ризиком рекомендують зменшити рівень

ЛПНЩ не менше, ніж на 50 % від початкового рівня з цільовим рівнем менше за 1,4 ммоль/л (клас і рівень доказовості ІА). В пацієнтів з ЦД 2 типу і високим ризиком рівень холестерину ЛПНЩ слід теж зменшити як мінімум наполовину з цільовим рівнем менше за 1,8 ммоль/л (ІА). Статини також повинні бути призначені пацієнтам з ЦД 1 типу, які мають високий та дуже високий кардіоваскулярний ризик (ІА). Для досягнення цільового рівня ЛПНЩ спочатку інтенсифікують статинотерапію (ІаС), наступним кроком може бути комбінована ліпідзнижуюча терапія статинами та езетимібом, який пригнічує абсорбцію ендogenous холестерину в кишківнику (ІаВ).

Статинотерапія не може бути рекомендована пацієнткам з цукровим діабетом в пре-менопаузі, а також жінкам фертильного віку, які можуть планувати вагітність або не використовують адекватної контрацепції (ІІС). Статинотерапія може бути розглянута в хворих з ЦД 1 і 2 типів молодших за 30 років з ураженням органів та/бо рівнем холестерину ЛПНЩ більшим за 2,5 ммоль/л так довго, поки не планується вагітність (ІІвС) [2].

Стандарти лікування хворих на ЦД Американської діабетологічної асоціації (АДА), які були оновлені в 2020 році [40], передбачають для первинної профілактики у пацієнтів із діабетом у віці 40–75 років без ССЗ призначення статинотерапії середньої інтенсивності (рівень доказів А). Для пацієнтів із діабетом віком 20–39 років з додатковими факторами ризику ССЗ атеросклеротичного генезу експерти вважають доцільним розпочати терапію статинами на додаток до модифікації способу життя (С). У пацієнтів з діабетом і підвищеним ризиком, особливо в тих, хто має множинні фактори ризику серцево-судинних захворювань або у віці 50–70 років, доцільно використовувати терапію статинами високої інтенсивності (В). В дорослих з діабетом та 10-річним ризиком АССЗ 20% або вище, може бути доцільним додати езетиміб до максимально переносимої дози статинів, щоб знизити рівень холестерину ЛПНЩ на 50% або більше (С).

Експерти АДА вважають, що пацієнтам будь-якого віку з діабетом та ССЗ для вторинної профілактики слід рекомендувати високоінтенсивну терапію статинами (А). Пацієнтам, які не переносять заплановану інтенсивність, слід застосовувати максимально переносиму дозу статину (Е). В пацієнтів з діабетом, які старші за 75 років та вже перебувають на терапії статинами, слід продовжувати лікування статинами (В). У хворих на діабет, старших за 75 років, доцільно розпочати терапію статинами після обговорення можливих переваг та ризиків (С). Терапія статинами протипоказана при вагітності (В).

Також АДА в 2020 році [40] рекомендує використання в клінічній практиці двох режимів дозування статинів. Терапія статинами високої інтенсивності дозволяє досягти зниження холестерину ЛПНЩ на 50% і більше, статинотерапія середньої інтенсивності забезпечує зниження холестерину ЛПНЩ на 30–49%. Високоінтенсивна статинотерапія передбачає призначення аторвастатину в дозі 40–80 мг на добу чи розувастатину 20–40 мг на добу. Середньоінтенсивна статинотерапія досягається при застосуванні 10–20 мг аторвастатину, 5–10 мг розувастатину, 20–40 мг симвастатину, 40–80 мг правастатину, 40 мг ловастатину, 80 мг флувастатину XL, 2–4 мг пітавастатину один раз на добу.

Люди з багатокластерними проявами МС чи предіабету, а також ті хворі, які використовують додаткові діабетогенні препарати (стероїди), мають значно більший ризик цього несприятливого ефекту, хоча ризик ЦД і без статинотерапії в них також вищий. У більшості досліджень діагноз ЦД ґрунтувався на лабораторному виявленні підвищення HbA1c більше за 6,5 без симптомів [23]. Ризик розвитку ускладнень ЦД та довгострокового серцево-судинного прогнозу в таких пацієнтів потребує тривалого спостереження.

Важливим є продуманий індивідуалізований підхід до правильного ведення та запобігання ЦД у осіб, які потребують терапії статинами [41]. Пацієнтів слід запевнити, що переваги статинів у профілактиці виникнення кардіоваскулярних захворювань

значно перевищують потенційний ризик підвищення рівня глюкози в плазмі, особливо у осіб із підвищеним вмістом HbA1c. Пацієнти, які вже приймають статини та мають фактори ризику розвитку ЦД, мають бути краще освідчені щодо факторів ризику діабету та можливостей знизити цей ризик

шляхом модифікації свого способу життя. Превентивні заходи такі, як більш частий моніторинг рівня глікемії та HbA1c, зменшення надмірної ваги в пацієнтів, що починають терапію статинами, можуть мінімізувати ризик розвитку діабету.

ВИСНОВКИ

1. Статинотерапія, особливо інтенсивна, може сприяти появі нових випадків ЦД, передусім у осіб з МС та інсулінорезистентністю.
2. Не зважаючи на помірний діабетогенний потенціал, статини рекомендовані в первинній та вторинній профілактиці у пацієнтів з високим ризиком кардіо-

васкулярних ускладнень, в тому числі й в пацієнтів з ЦД.

3. Статинотерапія хворих на ЦД має бути індивідуалізованою, з урахуванням віку, статі пацієнтів, супутньої патології, показників вуглеводного і ліпідного обміну, а також наявності діабетогенних факторів ризику.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Barquera S, Pedroza-Tobnas A, Medina C, et al. *Arch Med Res* 2015; 46(5): 328-338. doi: 10.1016/j.arcmed.2015.06.006.
2. Cosentino F, Grant P, Aboyans V, et al. *Eur Heart J* 2019; 41(2): 255-323. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
3. Mach F, Baigent C, Catapano A, et al. *Eur Heart J* 2019. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
4. Thakker D, Nair S, Pagada A, et al. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016; 25: 1131-1149.
5. Armitage J. *Lancet* 2007;370: 1781-1790.
6. Agarwala A, Kulkarni S, Maddox T. *Curr Cardiol Rep* 2018; 20: 50. doi: <https://doi.org/10.1007/s11886-018-0995-6>.
7. Angelidi AM, Stambolliu E, Adamapoulou KI, et al. *Int J Endocrinol* 2018; 2018: 8380192. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/8380192>.
8. Cai R, Yuan Y, Yi Z, et al. *PLoS One* 2014; 9(8): e104922.
9. Ridker P, Danielson E, Fonseca F, et al. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-2207.
10. Koh KK, Quon MJ, Sakuma I. *Int J Cardiol* 2013; 166(2): 509-515.
11. National Institutes of Health. Search the Liver Tox Database. LIVERTOX, available at: <https://livertox.nih.gov/>.
12. Waters D, Ho J, DeMicco D, et al. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1535-1545.
13. Waters D, Ho J, Boekholdt S, et al. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 148-152.
14. Go AS, Ambrosy AP, Kheder K, Fan D. *Am J Cardiol* 2019; S0002-9149(19)31305-0. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.11.011.
15. Cederberg H, Stančáková A, Yaluri N, et al. *Diabetologia* 2015; 58: 1109-1117.
16. Ahmadizar F, Ochoa-Rosales C, Glisic M, et al. *Br J Clin Pharmacol* 2019; 85: 993-1002.
17. Preiss D, Seshasai S, Welsh P, Murphy S, et al. *JAMA* 2011; 305: 2556-2564.
18. Shepherd J, Cobbe S, Ford I, et al. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307.
19. Officers A. *JAMA* 2002; 288: 2998-3007.
20. Shepherd J, Blauw G, Murphy M, et al. *Lancet* 2002; 360: 1623-1630. Gumprecht J, Goshu M, Budinski D, Hounslow N. *Diabetes Obes Metab* 2011;13: 1047-1055.
21. Teramoto T, Shimano H, Yokote K, Urashima M. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 817-828.
22. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, et al. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2019; 39: e38-e81. doi: [doi: 10.1161/ATV.0000000000000073](https://doi.org/10.1161/ATV.0000000000000073).
23. Carmena R, Betteridge DJ. *Cur Atheroscler Rep* 2019; 21: 23. doi: <https://doi.org/10.1007/s11883-019-0780-z>.
24. Betteridge DJ, Carmena R. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12: 90-110.
25. Swerdlow D, Preiss D, Kuchenbaecker K, et al. *Lancet* 2015; 385(9965): 351-361. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61183-1.
26. Chan DC, Pang J, Watts GF. *Curr Atheroscler Rep* 2015; 17(1): 472. doi: <https://doi.org/10.1007/s11883-014-0472-72015>.
27. Yada T, Nakata M, Shiraishi T, Kakei M. *Br J Pharmacol* 1999; 126: 1205-1213.
28. Mach F, Ray KK, Wiklund O, et al. *Eur Heart J* 2018; 39(27): 2526-2539. doi: 10.1093/eurheartj/ehy182.

29. Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I, et al. *Diabetologia* 2006; 49: 1881-1892.
30. Jiang Z, Yu B, Li Y. *Med Sci Monit* 2016; 22: 2825-2830.
31. Parpal S, Karlsson M, Thorn H, Stralfors P. *J Biol Chem* 2001; 276: 9670-9678.
32. Larsen S, Stride N, Hey-Mogensen M, et al. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 44-53.
33. Lorza-Gil E, Salerno AG, Wanschel AC, et al. *Toxicology* 2016; 344-346: 42-52.
34. Frayling T.M. *Lancet* 2015; 385: 310-312.
35. Li S, Shin HJ, Ding EL, et al. *JAMA* 2009; 302: 179-188.
36. Baker WL, Talati R, White CM, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 98-107.
37. Metz S, Rabaglia M, Stock J, Kowluru A. *Biochem* 1993; 295: 31-40.
38. Yaluri N, Modi S, Lypez Rodriguez M, et al. *PLoS One* 2015; 10: e0142902.
39. ADA. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. *Diabetes Care* 2020; 43(1): S111-134. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-S010>.
40. Kamran H, Kupferstein E, Sharma N, et al. *Cardiovascular Med* 2018; 8(2): 105-112. doi: 10.1159/000485196.

ПРОБЛЕМА ДІАБЕТОГЕННОГО ПОТЕНЦІАЛУ СТАТИНІВ І ШЛЯХИ ЇЇ ВИРІШЕННЯ (огляд літератури)

Бугерук В.В., Волошина О.Б., Дукова О.Р., Лисий І.С., Найдьонова О.В., Дичко Т.О.

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна
bugeruk.vv@gmail.com

Метою проведеної роботи було на підставі огляду даних літератури проаналізувати значення діабетогенного потенціалу статинів та можливостей вирішення цієї проблеми в пацієнтів з цукровим діабетом та без діабету.

Матеріал і методи. Був проведений систематичний огляд літературних даних, які включали результати експериментальних та клінічних досліджень, у тому числі багатоцентрових плацебо контрольованих досліджень (JUPITER, TNT, IDEAL, SPARCL, METSIM, WOSCOPS, ALLHAT-LLT, PROSPER та ін.), систематичні огляди літератури, метааналізи, сучасні міжнародні рекомендації щодо статинотерапії у пацієнтів високого ризику з і без цукрового діабету.

Результати аналізу проведених досліджень щодо впливу довготривалої статинотерапії, даних рандомізованих клінічних та генетичних досліджень надають переконливі докази того, що терапія статинами пов'язана з невеликим, але значним абсолютним збільшенням ризику розвитку нових випадків цукрового діабету (приблизно один випадок на 1000 пацієнтів на рік лікування), але також запобігає за той же період виникненню п'яти нових випадків серцево-судинних захворювань. Виявлений діабетогенний потенціал статинів може бути класовим ефектом, ризик збільшує високоінтенсивна статинотерапія. Механізм розвитку діабету реалізується через зниження функції панкреатичних β-клітин та порушення інсулінорезистентності.

Базуючись на сучасних міжнародних рекомендаціях (ESC 2019, ADA 2020), в статті підкреслюється, що не зважаючи на помірний діабетогенний потенціал, статини рекомендовано застосувати для первинної та вторинної профілактики в пацієнтів з високим ризиком кардіоваскулярних ускладнень, в тому числі й у хворих на цукровий діабет.

Зроблені **висновки**, що статинотерапія, особливо інтенсивна, може сприяти виникненню нових випадків цукрового діабету, передусім в осіб з метаболічним синдромом та інсулінорезистентністю. Не зважаючи на помірний діабетогенний потенціал, статини рекомендовані сучасними міжнародними організаціями (ESC 2019, ADA 2020) в первинній та вторинній профілактиці для пацієнтів з високим ризиком кардіоваскулярних ускладнень, в тому числі й в пацієнтів з цукровим діабетом. Статинотерапія у хворих має бути індивідуалізованою з урахуванням віку, статі пацієнтів, супутньої патології, показників вуглеводного та ліпідного обміну, а також наявності діабетогенних факторів ризику. Пацієнти потребують модифікації способу життя для зменшення діабетогенних ризиків.

Ключові слова: статини, нові випадки цукрового діабету.

ПРОБЛЕМА ДІАБЕТОГЕННОГО ПОТЕНЦІАЛА СТАТИНОВ І ПУТИ ЇЇ РЕШЕННЯ (обзор литературы)

Бугерук В.В., Волошина Е.Б., Дукова О.Р., Лысый И.С., Найденова Е.В., Дычко Т.А.

Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина
bugeruk.vv@gmail.com

Целью проведенной работы был базирующийся на обзоре данных литературы анализ значения диабетогенного потенциала статинов и возможностей решения этой проблемы у пациентов с и без сахарного диабета.

Материал и методы. Был выполнен систематический обзор литературных данных, которые включали результаты экспериментальных и клинических исследований, в том числе многоцентровых

плацебо контролируемых исследований (JUPITER, TNT, IDEAL, SPARCL, METSIM, WOSCOPS, ALLHAT-LLT, PROSPER и др.), систематических обзоров литературы, метаанализов, современных международных рекомендаций относительно статинотерапии у пациентов высокого риска с сахарным диабетом и без диабета.

Результаты анализа проведенных исследований влияния длительной статинотерапии, данных рандомизированных клинических и генетических исследований показывают убедительные доказательства того, что терапия статинами связана с небольшим, но значимым абсолютным увеличением риска развития новых случаев сахарного диабета (приблизительно один случай на 1000 пациентов на год лечения), но также предупреждает за тот же период возникновение пяти новых случаев сердечно-сосудистых заболеваний. Выявленный диабетогенный потенциал статинов может быть классовым эффектом, риск увеличивает высокоинтенсивная статинотерапия. Механизм развития диабета реализуется через снижение функции панкреатических β -клеток и нарушение инсулинорезистентности.

Базируясь на современных международных рекомендациях (ESC 2019, ADA 2020), в статье подчеркивается, что, не смотря на умеренный диабетогенный потенциал, статины рекомендованы для использования в первичной и вторичной профилактике у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, в том числе и у пациентов с сахарным диабетом.

Сделаны **выводы**, что статинотерапия, особенно высокоинтенсивная, может приводить к развитию новых случаев сахарного диабета, прежде всего у пациентов с метаболическим синдромом и инсулинорезистентностью. Не смотря на умеренный диабетогенный потенциал, статины рекомендованы современными международными организациями (ESC 2019, ADA 2020) в первичной и вторичной профилактике для пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, в том числе и у пациентов с сахарным диабетом. Статинотерапия у больных должна быть индивидуализирована с учетом возраста, пола пациентов, сопутствующей патологии, показателей углеводного и липидного обмена, а также наличия диабетогенных факторов риска. Пациенты нуждаются в модификации образа жизни для уменьшения диабетогенных рисков.

Ключевые слова: статины, новые случаи сахарного диабета.

THE PROBLEM OF STATINS DIABETOGENIC POTENTIAL AND WAYS OF ITS SOLUTION (review)

Buheruk V., Voloshyna O., Dukova O., Lysij I., Naydionova E., Dichko T.

Odesa national medical university, Odesa, Ukraine

bugeruk.vv@gmail.com

Aim. Current review summarized and analysed existing evidence of diabetogenic effect of statins and potential ways to overcome this problem in non-diabetic and diabetic patients.

Materials and methods. Systematic literature review included results of experimental and clinical studies, multi-center placebo-controlled trials (JUPITER, TNT, IDEAL, SPARCL, METSIM, WOSCOPS, ALLHAT-LLT, PROSPER, etc.), systematic reviews and meta-analyses, current guidelines on statin prescription in high-risk patients and non-diabetic patients.

Results of the reviewed clinical trials assessing the effects of long-term statin administration, data from randomized clinical trials and genetic studies provide convincing evidence of small, yet significant increase in absolute risk of new-onset diabetes (1 case of diabetes per 1000 patients per 1 year of treatment), concurrently preventing 5 new cases of cardiovascular disease. Diabetogenic properties are identified as probable class-effect of statins, with risk increased in high-intensity statin therapy. Diabetogenic effects are mediated through reduction in pancreatic β -cell function and impaired insulin resistance.

Based on current international guidelines (ESC 2019, ADA 2020), the article highlights that despite modest diabetogenic potential, statins are recommended for primary and secondary prevention in patients with high risk of cardiovascular complications, including patients with diabetes.

Conclusions. Statin therapy, especially high-intensity dosing can promote new cases of diabetes, particularly in patients with pre-existing metabolic syndrome and insulin resistance. Despite moderate diabetogenic effect statins are routinely recommended (ESC 2019, ADA 2020) for primary and secondary prevention in patients at high risk of cardiovascular complications, including diabetic patients. Statin therapy should be tailored to patient's age, sex, concomitant diseases, parameters of lipid and glucose metabolism and presence of additional diabetogenic risk factors. Patients require lifestyle modification to reduce the risk of diabetes.

Key words: statins, new-onset diabetes mellitus.