

Статины и сахарный диабет: цена сотрудничества

Александров Ан.А., Ядрихинская М.Н., Кухаренко С.С., Шацкая О.А.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И.Дедов)

Клиническое использование статинов для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом достоверно улучшает продолжительность жизни этих больных. Мета-анализ основных рандомизированных исследований свидетельствует о том, что при применении статинов отмечается повышение уровня глюкозы в крови и увеличение количества больных с симптомами сахарного диабета. Особенно это выражено у больных с высоким риском развития нарушений углеводного обмена. Сопоставление положительных и нежелательных свойств статинов, однако, свидетельствует о клинической пользе назначения данной группы препаратов.

Ключевые слова: статины, нарушения углеводного обмена, сахарный диабет, сердечно-сосудистые осложнения, дислипидемия

Statins and diabetes mellitus: price of collaboration

Aleksandrov A.A., Yadrkhinskaya M.N., Kukharensko S.S., Shatskaya O.A.
Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

It is now well established that clinical use of statins for primary and secondary prevention of cardiovascular complications in patients with diabetes mellitus (DM) increases life expectancy. At the same time, meta-analysis of major randomized trials shows statins to increase glycemic levels and incidence of diabetic symptoms, especially in patients at risk for developing glycemic disorders. However, comparison of positive and negative effects of statins suggests prevalence of clinically beneficial factors.

Key words: statins, glycemic disorders, diabetes mellitus, cardiovascular complications, dyslipidemia

Назначение статинов при сахарном диабете 2 типа (СД2) является одним из основополагающих принципов современной антидиабетической терапии

Очевидная польза, выражающаяся в снижении сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смертности при применении статинов для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД2, многократно доказана и не вызывает каких-либо серьезных сомнений. Вполне естественно, что отдельные статины различаются между собой по эффективности воздействия на частоту развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (рис. 1).

Именно статины рассматриваются как средства выбора гиполипидемической терапии у больных СД2

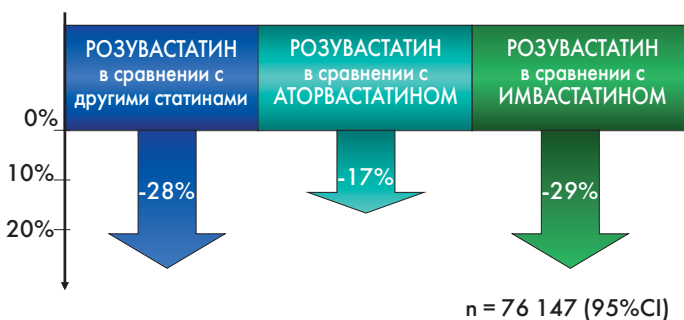


Рис. 1. Снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений при применении статинов

в международных рекомендациях ADA и EASD [1] и в Алгоритмах лечения сахарного диабета Российской диабетической ассоциации [2]. Российские рекомендации ВНОК по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пересмотр, 2009 год) в целом не противоречат вышеуказанным рекомендациям, но в главе «Предостережения и противопоказания к назначению статинов» отмечают, что «статины назначают с осторожностью лицам с ..., неконтролируемым СД и ...» [3].

Загадочная фраза. Неясно, что имеют в виду авторы под неконтролируемым диабетом, и почему при этом статины должны назначаться с осторожностью, и в чем эта осторожность должна проявляться.

В то же время постоянно подчеркивается, что частота назначений статинов лицам, имеющим показания к их применению, далека от идеальной. При этом применяемые дозы статинов зачастую слишком малы, чтобы обеспечить достижение целевых уровней общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, рекомендуемых для больных СД2 [2].

В связи с этим, по мнению большинства экспертов, необходимо всеми средствами способствовать увеличению частоты применения статинов и повышению используемых доз для достижения целевых уровней липидов крови.

Многолетний клинический опыт применения статинов показал, что степень снижения липидов крови

Таблица 1

Эффективность статинов в различных дозировках в отношении снижения уровня ХС ЛПНП по сравнению с соответствующими базовыми показателями (после 6 недель терапии) [4]				
Суточная доза Препарат	10 мг	20 мг	40 мг	80 мг
Правастатин	-20%	-24%	-34%	-
Симвастатин	-28%	-35%	-41%	-46%
Аторвастатин	-38%	-43%	-48%	-51%
Розувастатин	-45%	-52%	-55%	-

в значительной мере зависит от дозы применяемого лекарственного средства (табл. 1) [4] и от конкретного типа применяемого статина (табл. 2).

В результате применение высоких и максимальных доз статинов стало достаточно популярным средством для достижения целевых уровней липидов крови, в том числе у больных СД2.

Доказательства, полученные в результате клинических исследований, создали статинам общепринятую репутацию эффективных и безопасных гиполипидемических препаратов, несмотря на наличие таких побочных эффектов, как повышение печеночных ферментов и явления рабдомиолиза.

Повышенная частота фатального рабдомиолиза, обнаруженная при применении цериастатина по сравнению с другими статинами, продемонстрировала очевидный факт того, что клиническая эффективность и безопасность не одинаковы у различных препаратов, относящихся к классу статинов [5]. В июне 2011 года Управление по контролю качества продуктов и лекарств США (FDA) рекомендовало ограничить использование симвастатина в дозе 80 мг в сутки в связи с риском повреждения мышечных тканей (миопатии и рабдомиолиза).

Оказалось, однако, что рабдомиолиз не единственный побочный эффект статинов, который необходимо учитывать при выборе препаратов этой группы, особенно у лиц с СД или наличием высокого риска его развития.

Последние несколько лет стали достаточно настойчиво обсуждаться случаи неблагоприятного воздействия статинов на показатели углеводного обмена как у больных СД, так и у лиц, не страдавших ранее этим заболеванием. При этом наиболее часто их связывают с использованием аторвастатина.

Экспериментальные данные выявили особое влияние аторвастатина на показатели углеводного обмена [6]. Было обнаружено, что введение аторвастатина в течение 6 месяцев крысам со стрептозоцин-индуцированным диабетом значительно ухудшает у них показатели перорального глюкозотолерантного теста.

Клинические результаты применения аторвастатина при этом оказались достаточно неоднородными.

В 2003 г. сразу же после начала клинического применения аторвастатина, независимые группы японских исследователей описали случаи декомпенсации СД при применении этого препарата [7]. По крайней мере, восемь подобных клинических случаев были доложены на медицинских выступлениях в Японии [8]. Был описан также случай СД, который развился после приема аторвастатина [9]. Тогда возникшая гипергликемия была купирована применением инсулина и отменой аторвастатина, однако гипергликемия вновь появилась при применении правастатина.

Другая группа японских исследователей оценила 3-месячное влияние 10 мг/день аторвастатина на показатели углеводного обмена у 76 больных СД2 [10]. По данным этих исследователей, у больных, получавших аторвастатин, случайный уровень глюкозы крови возрос с 147 ± 50 мг/дл до 177 ± 70 мг/дл. Соответственно изменения концентрации HbA_{1c} в крови при приеме аторвастатина составили с $6,8 \pm 0,9\%$ до $7,2 \pm 1,1\%$. Отмеченное повышение показателей было статистически достоверным.

В исследовании J-CLAS (Japan Cholesterol Lowering Atorvastatin Study) [11], оценивающим влияние 5–20 мг/день аторвастатина на показатели углеводного обмена у 287 больных с уровнем холестерина >220 мг/дл, было отмечено нарастание уровня глюкозы в крови выше нормы, особенно в первый год проведения терапии. При этом было отмечено также повышение уровня HbA_{1c} в крови.

В 2010 г. были опубликованы данные рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, в котором оценивалось влияние 2-месячной терапии аторвастатином в дозах 10, 20, 40 и 80 мг/день на уровень инсулина, глюкозы, гликированного гемоглобина, липопротеинов и апопротеина В в плазме крови по сравнению с плацебо у больных с гиперхолестеринемией [12].

Таблица 2

Химические свойства статинов			
Статины	Химический класс	Липофильность	Разновидность синтеза
Ловастатин	Дериват мевининовой кислоты, эфир	Да	Производится путем ферментации <i>Aspergillus terreus</i>
Правастатин	Дериват нафтален-гептановой кислоты, натриевая соль	Нет	Близок по химической структуре к ловастатину и симвастатину
Симвастатин	Дериват мевининовой кислоты, эфир	Да	Метильный аналог ловастатина
Флувастатин	Дериват гептановой кислоты, натриевая соль	Да	Полностью синтетическое средство
Аторвастатин	Дериват пиролл-гептановой кислоты, кальциевая соль	Да	Полностью синтетическое средство
Цериастатин	Дериват пиридинил-гептановой кислоты, натриевая соль	Да	Полностью синтетическое средство
Розувастатин	Дериват пиримидинил-гептановой кислоты, кальциевая соль	Нет	Полностью синтетическое средство
Питавастатин	Дериват хинолил-гептановой кислоты	?	Полностью синтетическое средство

Аторвастатин в дозе 10, 20, 40 и 80 мг значительно снижал уровень холестерина-ЛПНП (39, 47, 52 и 56% соответственно) и уровень аполипопротеина В (33, 37, 42 и 46% соответственно) как по сравнению с исходным уровнем (все $p < 0,001$), так и по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). При этом аторвастатин 10, 20, 40 и 80 мг достоверно повышал уровень инсулина плазмы натощак (средние изменения: 25, 42, 31 и 45% соответственно) и уровень гликированного гемоглобина (2, 5, 5 и 5% соответственно) по сравнению с исходным уровнем (все $p < 0,05$) или плацебо ($p = 0,0009$ для инсулина и $p = 0,008$ для гликированного гемоглобина). Кроме того, аторвастатин 10, 20, 40 и 80 мг снижал чувствительность к инсулину (1, 3, 3 и 4 соответственно) по сравнению с исходным уровнем ($p = 0,312$, $p = 0,008$, $p < 0,001$ и $p = 0,008$ соответственно) или с плацебо ($p = 0,033$).

Таким образом, несмотря на прекрасное снижение уровня холестерина – ЛПНП и аполипопротеина В, терапия аторвастатином повышала уровень инсулина натощак и гликированного гемоглобина на фоне повышения инсулинорезистентности и нарастания случайной гликемии у больных с гиперхолестеринемией.

Было отмечено также, что применение аторвастатина у больных, перенесших трансплантацию почек, может ухудшить показатели углеводного обмена и способствовать развитию посттрансплантационного СД [13].

Необходимо отметить, что не все исследователи обнаруживали ухудшение углеводного обмена на фоне применения аторвастатина.

Анализируя 11 опубликованных исследований, в которых приведены результаты влияния на уровень глюкозы и HbA_{1c} в крови применения статинов у больных СД [8], авторы обнаружили относительно разнородные результаты.

В 9 из этих исследований был использован аторвастатин, причем в 8 исследованиях в дозе от 5 до 10 мг/день. Исследования включали небольшое количество больных от 14 до 180 человек. Все исследования были достаточно кратковременными, и только одно из них продолжалось в течение 1 года.

Анализируя подобный материал, авторы не смогли отметить существенного влияния аторвастатина на глюкозу и HbA_{1c} в крови.

Ряд европейских исследователей также не всегда могли обнаружить статистически значимые сдвиги углеводного обмена при применении аторвастатина. Так, при оценке в течение 3,3 лет влияния небольших доз аторвастатина (10 мг/день) по сравнению с плацебо на показатели углеводного обмена у 10 305 больных артериальной гипертензией в исследовании The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-LLA) [14] не было отмечено различий в частоте развития СД между группами сравнения. Индекс риска для аторвастатина по сравнению с плацебо составлял 1,15 (95% доверительный интервал от 0,91 до 1,44).

Применение такой же небольшой суточной дозы аторвастатина в течение 4 лет у больных СД2 также не выявило какого-либо неблагоприятного воздействия на

течение диабета по сравнению с плацебо (CARDS – Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) [15].

Тем не менее, в рекомендациях, вкладываемых в упаковки аторвастатина в Японии, упоминается о его неблагоприятном воздействии на толерантность к глюкозе по сравнению с другими статинами [10].

Признание существования подобного рода клинической проблемы привело к проведению специализированных исследований.

В 2009 г. рядом американских исследователей [16] был проведен обширный и очень тщательно систематизированный мета-анализ, посвященный влиянию статинов на показатели углеводного обмена.

Он основывался на данных MEDLINE и баз данных Cochrane для рандомизированных клинических исследований, использующих такие ключевые слова, как сахарный диабет, статины, ингибиторы ГМГ-СоА редуктазы, правастатин, аторвастатин, ловастатин, симвастатин, церивастатин, розувастатин и флувастатин.

Для повышения чувствительности исследования работы, отвечающие соответствующим требованиям, были перекрестно проверены с помощью Индекса Научного Цитирования (SCI). Были просмотрены также свеженапечатанные материалы национальных и международных конгрессов, встреч и конференций. К тому же были проанализированы источники информации, основанные на Internet (www.cardiosource.com, www.google.com, www.clinicaltrialresults.org, www.theheart.org, and www.tctmd.com). Исследователи также связывались с экспертами в изучаемой области. В случаях обнаружения подходящих клинических исследований статинов, не публиковавшихся в своих материалах данных о развитии диабета, исследователи непосредственно уточняли эти вопросы с соответствующими авторами.

Таким образом, данный метаанализ включил в себя все рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, которые описывали результаты частоты возникновения СД2 при наблюдении за больными.

Для создания генеральной статистики включались исследования как по первичной, так и по вторичной сердечно-сосудистой профилактике, но исключались данные регистров и другие нерандомизированные исследования, а также исследования с лицами, ранее страдавшими СД, или в которых один статин сравнивался с другим. Кроме того, исключались работы, где одно липидснижающее средство заменялось на другое или добавлялось к статинам. Исследования, анализировавшие роль статинов на неклинические исходы, в которых данные о диабете присутствовали, в анализ не включались, как и исследования, посвященные специализированным некардиоваскулярным популяциям.

Главной целью исследования было выяснение вопроса о частоте вновь развивающегося диабета при применении статинов. В связи с тем, что эта формулировка диагноза не была унифицирована, отдельно оговаривались различные интерпретации в каждом трайле. Допускалось использование выражения «вновь развившийся сахарный диабет» по данным врача или больного.

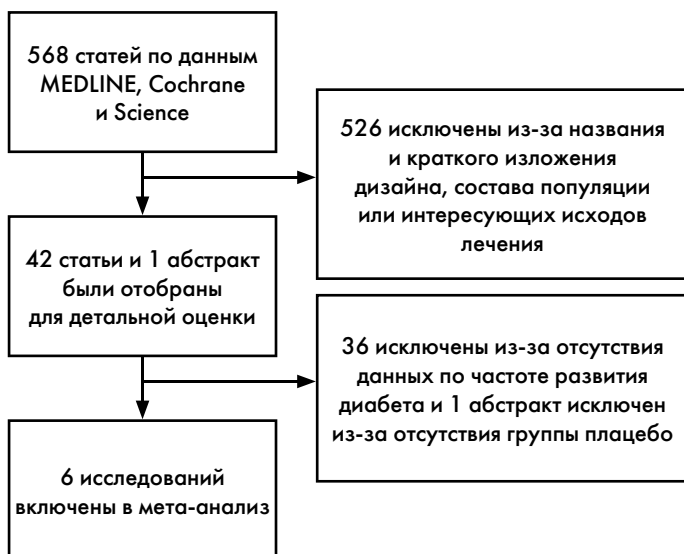


Рис. 2. Схема отбора анализируемых статей [16]

В результате 6 клинических исследований отвечали всем критериям включения (рис. 2). Количество больных в них составило 57 593 рандомизированных пациента (с применением статинов – 28 842 и на плацебо – 28 751).

Три исследования (WOSCOPS – West Scotland Coronary Prevention Study, ASCOT – Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial и JUPITER – Justification for the Use of statins in Prevention: an intervention trial evaluating Rosuvastatin) представляли из себя работы, направленные на первичное предотвращение сердечно-сосудистых осложнений. Остальные три (the Heart Protection Study [HPS]; the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease [LIPID] и the Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure [CORONA]) – были связаны со вторичной профилактикой сердечно-сосудистых осложнений.

Первичный анализ этих исследований показал, что применение статинов снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний от 8 до 44%.

Всего в 6 исследованиях было зафиксировано развитие 2082 случаев сахарного диабета (рис. 3). В 4 из этих исследований не было обнаружено взаимосвязи между статинами и риском диабета, в одном (WOSCOPS) [17]

отмечался статистически значимый протективный эффект статинов в отношении СД (RR 0,70 [95% CI 0,5–0,99]; $p=0,042$) и в одном (JUPITER) отмечалась значительная положительная связь между приемом статина и развитием СД (1,25 [1,05–1,49]; $p=0,01$). При совместном анализе всех включенных 6 исследований была обнаружена существенная гетерогенность материала, связанная в первую очередь с результатами WOSCOPS.

В то же время при исключении из анализа данных WOSCOPS, оставшиеся 5 исследований продемонстрировали отсутствие достоверной гетерогенности включенного материала и выявили небольшую, но статистически значимую связь нарастания частоты возникновения СД при назначении статинов, независимо от их вида и употребляемой дозы (рис. 4).

В данном мета-анализе было показано, что возраст и пол больных ассоциируются с повышенным риском статин-индуцированного диабета. Особенно это касается женщин.

Через год, в 2010 г., был опубликован еще один мета-анализ 13 клинических исследований, включающий более 90 000 участников, среди которых было 4275 больных СД2. 2226 из них в течение 4 лет получали статины, а 2052 – не получали данной группы препаратов. Оказалось, что риск развития впервые выявленного СД при получении статинов особенно выражен в группе пожилых больных. Риск этот абсолютно реален, но относительно невысок. Так, один дополнительный случай заболевания СД2 за 4 года приема статинов развивается при лечении 255 больных, не страдающих исходно подобной патологией [18, 19].

Одним из возможных объяснений полученных данных является предположение о том, что наряду с протективным эффектом в отношении сердечно-сосудистых осложнений статины могут влиять на нормальный обмен углеводов [8].

При этом, сравнивая различные статины между собой по степени воздействия на показатели углеводного обмена, были обнаружены следующие факты.

В крупномасштабном рандомизированном контролируемом исследовании Pravastatin or Atorvastatin Evaluation in Myocardial Infarction (PROVE-IT) [20], до-

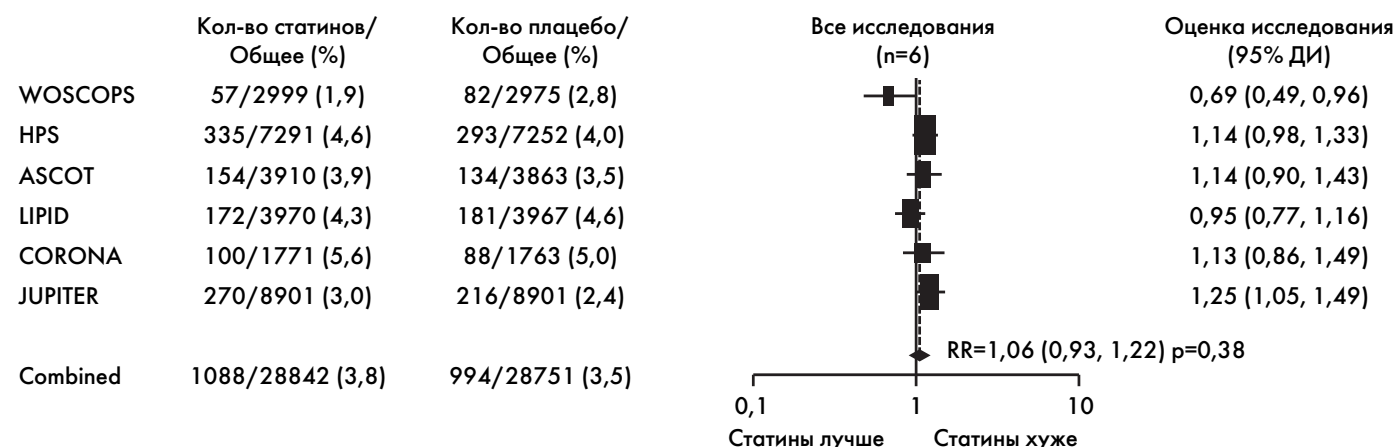


Рис. 3. Мета-анализ влияния статинов на развитие диабета в 6 клинических исследованиях [16]

	Кол-во статинов/ Общее (%)	Кол-во плацебо/ Общее (%)
HPS	335/7291 (4,6)	293/7252 (4,0)
ASCOT	154/3910 (3,9)	134/3863 (3,5)
LIPID	172/3970 (4,3)	181/3967 (4,6)
CORONA	100/1771 (5,6)	88/1763 (5,0)
JUPITER	270/8901 (3,0)	216/8901 (2,4)
Combined	1031/25843 (4,0)	912/25776 (3,5)

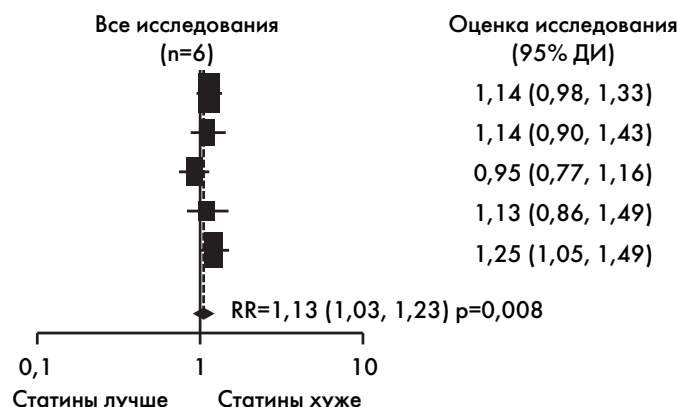


Рис. 4. Мета-анализ влияния статинов на развитие диабета в исследованиях, продемонстрировавших отсутствие достоверной гетерогенности включенного материала [16]

ложенном в 2004 г. на Ежегодном съезде Американской ассоциации сердца, было впервые проведено сравнение влияния на показатели гликемического контроля двух статинов: аторвастатина и правастатина. Исследование включало в себя 4162 больных с острым коронарным синдромом, которые были рандомизированы для получения интенсивной липидснижающей терапии в виде 80 мг/день аторвастатина или 40 мг/день правастатина.

По сравнению с лицами, получавшими правастатин, больные на терапии аторвастатином имели более высокий риск увеличения $HbA_{1c} > 6,0\%$ при исходном $HbA_{1c} < 6,0\%$ вне зависимости от отсутствия или наличия СД; суммарный риск составлял 1,84 (95% доверительный интервал 1,52–2,22). Это могло указывать на то, что аторвастатин увеличивает риск нарушений углеводного обмена больше, чем правастатин.

К схожим выводам пришли и ряд других исследователей. Так, сравнивая влияние аторвастатина и правастатина в течение 3 месяцев на показатели глюкозы и HbA_{1c} у 67 больных СД2, Osaki F. и соавт. в 2005 г. [21] обнаружили достоверно более частое их повышение у лиц, находящихся на терапии аторвастатином. По сути, аналогичные результаты были получены и в исследовании Takano T. и соавт. в 2006 г. [10].

Одним из возможных объяснений полученных данных является предположение о том, что степень влияния статинов на показатели углеводного обмена связана с их гидро- и липофильностью [8].

Большинство статинов: ловастатин, симвастатин, флувастатин, аторвастатин — относятся к группе липофильных, т.е. гидрофобных веществ. Правастатин — это гидрофильный статин; розувастатин — статин, обладающий очень низкой степенью липофильности, по сути, гидрофильное вещество.

Как липофильные, так и гидрофильные статины могут проникать через внешнюю мембрану гепатоцитов, содержащую специфические транспортеры для них, и подавлять активность ГМГ-КоА-редуктазы, снижая синтез холестерина в печеночных клетках [22, 23].

В то же время гидрофильные статины не в состоянии проникать через другие мембраны экстрапеченочных тканей, тогда как липофильные статины это могут сделать достаточно легко. В результате аторвастатин и праваста-

тин одинаково эффективны в снижении концентрации холестерина в крови и по-разному воздействуют на экстрапеченочные ткани. В результате, как оказалось [24], липофильные статины имеют возможность оказывать тормозящее влияние на процессы внутриклеточной передачи сигнала инсулина, приводя к снижению экспрессии ГЛЮТ-4 и дисрегулируя ГЛЮТ-1 в жировой ткани. Это приводит к снижению инсулин-зависимого транспорта глюкозы в клетку и снижению чувствительности к инсулину, что может способствовать возникновению нарушений толерантности к глюкозе (рис. 5).

Возможно также, что инсулинорезистентность, связанная со статинами, может привести к угнетению биосинтеза изопrenoида, промежуточного продукта в создании холестерина. Более того, вдобавок к инсулинорезистентности, статины могут прямо влиять на секрецию инсулина, воздействуя на бета-клетку поджелудочной железы путем угнетения глюкозостимулируемого увеличения свободного цитоплазматического кальция и L-каналов для этого иона. Показано, однако, что снижение секреции инсулина происходит в основном при применении высоких доз липофильных, но не гидрофильных статинов по механизму угнетения гидроксиметилглутарил-КоА или цитотоксичности.

Еще одна возможность развития СД при применении статинов изучена у лиц с высоким риском развития

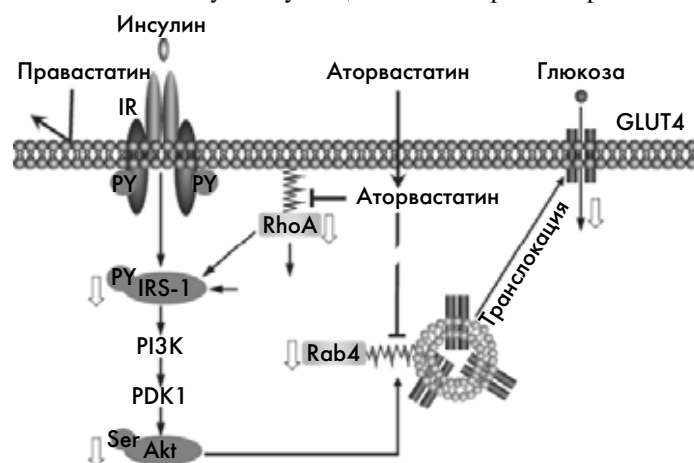


Рис. 5. Схема влияния различных статинов на развитие инсулинорезистентности [24]

Таблица 3

Перечень лекарственных средств для оказания бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан		
Код АТХ	Анато-терапевтическо-химическая классификация (АТХ)	Лекарственные препараты (международное непатентованное или химическое или торговое наименование)*
C 10	Гиполипидемические средства	
C 10A	Гиполипидемические средства	
C 10AA	Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы	
		аторвастатин** ловастатин** розувастатин** симвастатин**

* – указано МНН лекарственного препарата, в случае отсутствия такого наименования указано химическое наименование лекарственного препарата, а при отсутствии МНН и химического наименований лекарственного препарата указано ТН лекарственного препарата

** – лекарственные препараты, назначаемые по решению врачебной комиссии ЛПУ

заболевания. Так, в исследовании JUPITER 77% лиц, у которых развился диабет под воздействием статинов, ранее имели нарушенную толерантность к глюкозе. Подобные наблюдения о большей подверженности больных СД повреждающему воздействию на углеводный обмен статинов продемонстрировано на большом количестве наблюдений [25].

Безусловно, проблема взаимодействия статинов и СД требует дальнейших углубленных исследований. Ясно одно: статины достоверно уменьшают сердечно-сосудистые осложнения СД2. Безусловно, при их применении необходимо стремиться достигнуть целевых параметров липидемии. Конечно, холестерин-ЛПНП должен быть менее 100 мг/дл (2,6 ммоль/л), а при наличии ИБС менее 70 мг/дл (1,8 ммоль/л). Положительный эффект очевиден! Только не забывайте контролировать глюкозу крови.

Таблица 4

Розувастатин в стандартах и рекомендациях		
№	Название формуляра	Дата принятия
1	Стандарт медицинской помощи больным со стабильной стенокардией	Приложение к приказу МЗ и СР РФ № 551 от 06.09.2005
2	Стандарт медицинской помощи больным с острым инфарктом миокарда	Приложение к приказу № 548 от 06.09.2005
3	Стандарт медицинской помощи больным с ревматическими болезнями митрального клапана	Приложение к приказу № 586 от 19.09.2005
4	Стандарт медицинской помощи больным с ревматическими болезнями аортального клапана	Приложение к приказу № 607 от 28.09.2005
5	Стандарт медицинской помощи больным с ревматическими болезнями трехстворчатого клапана	Приложение к приказу № 605 от 28.09.2005
6	Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации ВНОК. IV пересмотр.	2009

И помните, у пожилых людей, женщин и у лиц с высоким риском развития СД2 специфическая осторожность при применении статинов крайне необходима.

И, наконец, старайтесь использовать гидрофильные статины: правастатин и розувастатин. В настоящее время они выглядят самыми безопасными в отношении возможной дезрегуляции углеводного обмена, особенно при СД.

Существующие официальные Российские нормативные медицинские документы дают практическим врачам для этого все необходимые возможности (табл. 3 и 4).

Можно надеяться, что широкое использование этих препаратов у лиц с СД оправдывает надежды на эффективное и безопасное использование статинов без существенного повышения риска усугубления нарушений углеводного обмена.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов при подготовке публикации.

Литература

1. Position Statement: American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2010. Diabetes Care. January 2010;33:S11-S61. doi:10.2337/dc10-S011
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией Дедова ИИ, Шестаковой МВ. Издание четвертое дополненное. М; 2009.
3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации IV пересмотр. Разработан Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК). Москва; 2009.
4. Задонченко ВС, Шахрай НБ и соавторы. Особенности фармакологических и клинических свойств розувастатина. РМЖ. 2011;19(12).
5. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarson A, Hradec J, Janosi A, Kamensky G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. N Engl J Med. 2007 Nov 29;357(22):2248–2261. Epub 2007 Nov 5
6. Kanda M, Satoh K, Ichihara K. Effects of Atorvastatin and Pravastatin on Glucose Tolerance in Diabetic Rats Mildly Induced by Streptozotocin. Biol Pharm Bull. 2003; 26:1681–1684.
7. Murakami T, Mizuno K. Two patients whose diabetes mellitus deteriorated after the administration of atorvastatin and for whom intensive insulin therapy was instituted. J Cardiol. 2003; 42:Suppl. 1:455.
8. Sasaki J, Iwashita M, Kono S, Takahashi M, Kimura M, Okamura A. Statins: beneficial or adverse for glucose metabolism. J Atheroscler Thromb. 2006 Jun; 13(3):123–129.

9. Ohmura C, Watada H, Hirose T, Tanaka Y, Kawamori R. Acute onset and worsening of diabetes concurrent with administration of statins. *Endocr J*. 2005 Jun;52(3):369–372.
10. Takano T, Yamakawa T, Takahashi M, Kimura M, Okamura A. Influences of Statins on Glucose Tolerance in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Atheroscler Thromb*. 2006 Apr;13(2):95–100.
11. Japan Cholesterol Lowering Atorvastatin Study (J-CLAS) Group: Report of the study: Long-term evaluation for efficacy and safety of new HMG-CoA reductase inhibitor CI-981 in Japanese hypercholesterolemia patients. A 52-week open label study (in Japanese). *Prog Med*. 1999; 19:2123–2160.
12. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Lee Y, Kim SJ, Shin EK. Atorvastatin Causes Insulin Resistance and Increases Ambient Glycemia in Hypercholesterolemic Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 23;55(12):1209–1216.
13. Position Statement: American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2010. *Diabetes Care*. January 2010;33:S11–S61. doi:10.2337/dc10-S011
14. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; 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 randomized controlled trial. *Lancet*. 2003 Apr 5;361(9364):114911–11458.
15. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004 Aug 21–27;364(9435):685–696.
16. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai N, Alderman M, Ridker PM. Statin Therapy and Risk of Developing Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Diabetes Care*. 2009 Oct;32(10):1924–1929.
17. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RDG, Cobbe SM, Ford I, Isles C, Lorimer A. R, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ, Shepherd J, Gaw A. Pravastatin and the Development of Diabetes Mellitus. Evidence for a Protective Treatment Effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2001 Jan 23;103(3):3573–3562.
18. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioli R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet*. 2010 Feb 27;375(9716):735–742. Epub 2010 Feb 16.
19. Schneider D. Statin Medications and New Onset Diabetes. Posted September 9, 2011. Available from: <http://www.betacellsindiabetes.org/expertblog/statin-medications-and-new-onset-diabetes>.
20. Sabatine MS, Wiviott SD, Morrow DA, McCabe CH, Canon CP. High dose atorvastatin associated with worse glycemic control: A PROVE-IT TIMI 22 Substudy. *Circulation*. 2004; 110(Suppl 1):S834.
21. Osaki F, Ikeda S, Suehiro T, Ota K, Ui K, Kunon Y, Hashimoto K. Effect of statins on glucose metabolism (in Japanese, with title translated by the authors). *Jpn J Clin Exp Med*. 2005; 82:359–363.
22. Ichihara K, Satoh K. Disparity between angiographic regression and clinical event rates with hydrophobic statins. *Lancet*. 2002 Jun 22;359(9324):2195–2198.
23. Yamazaki M, Suzuki H, Hanano M, Tokui T, Kamai T, Sugiyama Y. Na(+)-independent multispecific anion transporter mediates active transport of pravastatin into rat liver. *Am J Physiol*. 1993 Jan;264(1 Pt 1):G36–44.
24. Takaguri A, Satoh K, Itagaki M, Tokumitsu Y, Ichihara K. Effects of Atorvastatin and Pravastatin on Signal Transduction related to Glucose Uptake in 3T3L1 Adipocytes. *J Pharmacol Sci*. 2008 May;107(1):80–89. Epub 2008 May 9.
25. Sukhija R, Prayaga S, Marashdeh M, Bursac Z, Kakar P, Bansal D, Sachdeva R, Kesan SH, Mehta JL. Effect of statins on fasting plasma glucose in diabetic and nondiabetic patients. *J Investig Med*. 2009 Mar;57(3):495–499.

Александров Андрей Алексеевич

д.м.н., проф., зав. лечебно-диагностическим отделением функциональной кардиологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: endocar@mail.ru

Ядрихинская Мария Николаевна

к.м.н., ст.н.с. лечебно-диагностического отделения функциональной кардиологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

Кухаренко Светлана Семеновна

к.м.н., в.н.с. лечебно-диагностического отделения функциональной кардиологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

Шацкая Ольга Александровна

к.м.н., ст.н.с. лечебно-диагностического отделения функциональной кардиологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва