

Статины и риск развития сахарного диабета

Драпкина О.М., Костюкевич М.В.

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва
(ректор — академик РАМН П.В. Глыбочко)

В настоящее время с целью модификации липидного профиля используются 4 группы препаратов: секвестранты желчных кислот, никотиновая кислота, производные фиброевой кислоты и статины.

В течение последних лет активно обсуждается вопрос о возможном увеличении риска развития сахарного диабета 2 типа (СД2) на фоне лечения статинами

Единого мнения относительно механизма влияния статинов на развитие СД не существует. Спорным остается вопрос можно ли считать снижение чувствительности к инсулину под влиянием статинов их класс-эффектом.

Статины несомненно являются препаратами первого ряда у пациентов с выраженной дислипидемией, требующей медикаментозного лечения, однако не улучшают чувствительность к инсулину, более того, в ряде исследований применение статинов было связано с повышенным риском возникновения СД2. У пациентов относящихся к группе риска по развитию СД, целесообразно кроме назначения статинов, также рассматривать возможность комбинированной терапии, в том числе с применением бигуанидов.

Ключевые слова: статины, инсулинорезистентность, сахарный диабет, атеросклероз, метформин

Statin use and risk of diabetes mellitus

Drapkina O.M., Kostyukevich M.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

At present time four groups of medications are used to correct dyslipidemia: bile acid sequestrants, niacin, fibric acid derivatives and statins. During last years statins' potential to increase risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is actively discussed, though no common opinion about the possible mechanism of such effect has evolved as yet. Insulin desensitizing effect as a class feature of statins remains a disputable question.

Position of statins as a first-line therapy for severe hyperlipidemia seems undoubted; however they do not improve insulin sensitivity. Moreover, several studies reported increased risk of T2DM. It is feasible to consider combined treatment (including metformin) in patients from risk groups for development of T2DM, receiving statins.

Key words: statins, insulin resistance, diabetes mellitus, atherosclerosis, metformin

Статины являются конкурентными ингибиторами 3-гидрокси-3-метилглутарил КоА-редуктазы — ключевого фермента, участвующего в биосинтезе холестерина в печени. Результаты крупных рандомизированных многоцентровых исследований убедительно продемонстрировали эффективность данной группы препаратов в снижении уровня холестерина ЛПНП плазмы на 25–50% от исходного.

Известно, что назначение статинов ведет к снижению риска инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений среди пациентов с коронарной болезнью сердца; в целом наблюдается снижение неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний приблизительно на 30%. Согласно Национальной образовательной программе по холестерину (NCEP III — National Cholesterol Education Program III), статины показаны в качестве терапии первой линии с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Что касается первичной профилактики, то прием статинов (розувастатина) оправдан у пациентов низкого сердечно-сосудистого риска (ССР) и с повышенным уровнем С-реактивного белка (СРБ) [1].

В настоящее время статины широко используют у пациентов с гиперхолестеринемией.

Дислипидемия с повышением уровня общего холестерина, ЛПНП и снижением уровня ЛПВП служит характерной чертой нарушенного метаболизма при сахарном диабете 2 типа (СД2) и неотъемлемым признаком метаболического синдрома у пациентов с инсулинорезистентностью (ИР).

Атеросклеротическое поражение сердечно-сосудистой системы служит основной причиной смерти среди пациентов с СД2, поэтому ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы — обязательная составляющая комплексной терапии таких лиц.

У пациентов с дислипидемией на фоне метаболического синдрома (МС) отмечается снижение уровня холестерина ЛПВП, повышение уровня триглицеридов (ТГ) и холестерина ЛПНП (а именно, фракции малых плотных частиц, являющихся наиболее атерогенными).

Как правило, у пациентов с СД2 и адекватным контролем гликемии параметры дислипидемии сходны с таковыми у пациентов без СД с ИР. Профиль липидного обмена у пациентов с недостаточно адекватным контролем СД практически не изменяется в ответ на коррекцию уровня гликированного гемоглобина.

Таким образом, ИР служит основным фактором, лежащим в основе развития дислипидемии у пациентов с МС, липидный спектр которых характеризуется повышенной секрецией ЛПОНП, апоВ и ТГ.

Уровень холестерина ЛПНП у пациентов с СД, как правило, не отличается или незначительно повышен по сравнению с пациентами без СД; аналогичные данные получены относительно пациентов с ИР без СД. Повышенная продукция ЛПНП может являться следствием повышения выработки ЛПОНП.

При увеличении ИР происходит сокращение количества рецепторов ЛП, которые частично регулируются инсулином, таким образом уменьшается захват ЛПНП из кровотока, и их содержание в крови повышается.

Даже тогда, когда общее содержание холестерина ЛПНП находится в пределах нормы, у пациентов с СД может наблюдаться увеличение числа малых частиц ЛПНП. В ряде исследований было показано, что ЛПНП при СД2 или ИР характеризуются малыми размерами и уменьшением содержания эфиров холестерина. Малые плотные ЛПНП образуются под действием белка, переносящего эфиры холестерина. Данный белок опосредует обмен ТГ ЛПОНП (или хиломикрон) на эфиры холестерина ЛПНП, приводя, таким образом, к образованию ТГ-насыщенного ЛПНП с низким содержанием эфиров холестерина. В последующем данная частица взаимодействует с печеночной липазой, расщепляющей жиры с образованием маленьких плотных частиц (sd-LDL), которые служат независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий, согласно данным различных исследований и NCEP III [2]. Статины влияют на уровень ЛПНП большого, среднего и малого размера, а снижение уровня sd-LDL плазмы крови для статинов расценивается как класс-эффект.

Повышенная активность печеночной липазы приводит к повышенному клиренсу ЛПВП из кровотока и к низкому содержанию последних в плазме, даже на фоне незначительной гипертриглицеридемии. Также под действием белка, переносящего эфиры холестерина, происходит их транспорт с ЛПВП на хиломикроны и ЛПОНП.

Кроме общепризнанного доказанного влияния статинов на липидный профиль, они обладают также рядом так называемых плейотропных эффектов, которые могут влиять на различные звенья патогенеза и механизмы развития ИР и СД (снижение экспрессии различных молекул адгезии, ингибирование пролиферации и миграции клеток гладкой мускулатуры, антитромботический эффект, подавление воспаления и др.).

В течение последних лет активно обсуждается вопрос о возможном увеличении риска развития СД2 на фоне лечения статинами. О случаях возникновения СД на фоне лечения статинами впервые стало известно в 2003 г. 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 кор-

релировало с уровнем глюкозы крови [3]. В 2001 г. были опубликованы результаты клинического исследования WOSCOPS (West Scotland Coronary Prevention Study) — первого двойного слепого исследования, направленного на изучение риска возникновения диабета, ассоциированного с терапией статинами [4].

Данное исследование включало в себя 6,595 мужчин в возрасте 45–64 лет с гиперхолестеринемией и отсутствием признаков сердечно-сосудистых заболеваний, которые были рандомизированы на 2 группы: получавшие плацебо или правастатин (40 мг/день). В подисследование после рандомизации вошли 5,974 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. При этом СД был диагностирован при выявлении уровня глюкозы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л в двух последовательных измерениях, и одно из измерений должно было превышать исходный нормальный уровень глюкозы $\geq 2,0$ ммоль/л. В период наблюдения (3,5–6,1 года) у 139 человек был впервые диагностирован СД. После коррективки по ИМТ, уровню ТГ, глюкозы крови и другим начальным характеристикам, у пациентов, которым проводилась терапия правастатином, относительный риск (ОР) составил 0,70 (95% интервал доверия, 0,50–0,98), т.е. терапия правастатином сопровождалась снижением риска возникновения СД на 30% ($P=0,042$). Исследование WOSCOPS — практически единственное двойное слепое исследование, показавшее снижение риска развития СД. Необходимо отметить, что в исследование WOSCOPS были включены только мужчины.

В ходе ряда других исследований — исследования аторвастатина в дозе 10 мг/сут (ASCOT-LLA — Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm, CARDS — Collaborate Atorvastatin Diabetes Study) и симва-статина в дозе 40 мг/сут (HPS — Heart protection study) не было выявлено значительного влияния данной группы препаратов на риск развития СД или на его клиническое течение.

Так, в исследование ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm) [5] было включено 19,257 пациента с артериальной гипертензией в возрасте 40–79 лет с наличием, по крайней мере, трех других сердечно-сосудистых факторов риска. Пациенты были рандомизированы на две группы и получали атенолол+тиазидный диуретик или амлодипин+периндоприл. В ходе основного исследования наблюдалось значительное снижение риска развития СД у пациентов, получавших сочетанную терапию амлодипином и периндоприлом, по сравнению с группой, получавшей терапию атенолол+тиазидный диуретик. Для предотвращения одного впервые выявленного случая СД необходимо было пролечить 30 пациентов в течение 5 лет (95%, интервал доверия 23–42). Среди пациентов, включенных в исследование, 10,305 больных с уровнем общего холестерина 6,5 ммоль/л и ниже были в дальнейшем рандомизированы на две группы: группа аторвастатина (10 мг/сут) и контрольная группа (ASCOT-

LLA) [6]. Исследование было приостановлено досрочно (среднее время наблюдение составило 3,3 года) в связи с развитием значительного количества первичных событий в группе плацебо: ОР 0,64 (95%, CI 0,50–0,83). При этом значительного различия между двумя группами относительно развития СД на фоне терапии статинами выявлено не было — ОР 1,15 (95%, CI 0,91–1,44).

В исследовании **PROVE-IT** (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy—Thrombolysis Myocardial Infarction 22 Investigators) впервые оценивали влияние различных статинов на гликемический контроль. 4,162 пациента, перенесшие острый коронарный синдром (ОКС), были рандомизированы на две группы, первая 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 $HbA_{1c} \leq 6,0\%$ и независимо от наличия СД, риск увеличения $HbA_{1c} > 6,0\%$ был выше среди пациентов, принимавших аторвастатин, чем среди пациентов, принимавших правастатин ОР 1,84 (95%, CI 1,52–2,22). В обеих группах был достигнут рекомендуемый в настоящее время уровень ЛПНП — менее 100 мг/дл ($< 2,59$ ммоль/л). Было показано, что более выраженное снижение ЛПНП при интенсивной терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут ассоциируется с более выраженным снижением частоты первичных конечных точек (ИМ, инсульт, нестабильная стенокардия, необходимость в реваскуляризации): 26,3% в группе правастатина и 22,4% в группе аторвастатина, снижение ОР составило 16% ($P=0,005$, CI 95%). Наблюдалось существенное снижение риска рецидива нестабильной стенокардии (на 29%) и необходимости в реваскуляризации (на 14%), сокращение частоты смерти от любой причины было пограничным (28%, $P=0,07$). Эти данные свидетельствуют о том, что более агрессивная липид-снижающая терапия у пациентов, перенесших ОКС, является целесообразной для снижения риска рецидива ишемии миокарда и частоты смертельных исходов [7].

В исследовании **JUPITER** (Justification for the Use of statins in Prevention: an intervention trail evaluating Rosuvastatin) наблюдалось увеличение впервые выявленного СД среди пациентов, принимающих статины, по сравнению с группой, получавшей плацебо (на 25%): ОР 1,25 (95% CI 1,05–1,49). Следует отметить, что у 77% пациентов, включенных в группы статинов, у которых в дальнейшем развился СД, изначально имелось нарушение толерантности к глюкозе. В отличие от более ранних исследований, одним из критериев для участия в исследовании JUPITER являлось наличие повышенного уровня высокоспецифичного СРБ — провоспалительного маркера, увеличение уровня которого ассоциировано с возрастанием риска развития СД [8].

Возможные механизмы влияния статинов на метаболизм глюкозы

Единого мнения относительно механизма влияния статинов на развитие СД не существует [9]. Спорным

остается вопрос, можно ли считать снижение чувствительности к инсулину под влиянием статинов их **класс-эффектом**.

В исследовании 345 417 мужчин Sukhija R. и соавт. [10] показали, что снижение чувствительности к инсулину является класс-эффектом для данной группы препаратов, изменение уровня глюкозы натощак у пациентов, принимающих статины без диабета, составило 7 мг/дл (у пациентов, не принимающих статины, — 5 мг/дл, $P<0,0001$), а у пациентов с СД, принимающих статины, изменение составило 39 мг/дл (vs 32 мг/дл среди пациентов, не принимающих статины, $P<0,0001$). Данный эффект был в дальнейшем также подтвержден в плане терапии аторвастатином [11] и розувастатином [12], терапия которыми приводила к дозо-зависимому повышению ИР. В метаанализе 13 рандомизированных исследований статинов Sattar N. и соавт. [13] изучали вероятность развития диабета среди 91 140 участников. Терапия статинами ассоциировалась с повышением риска развития СД на 9%, т.е. развитие одного впервые выявленного случая СД на 255 пациентов, получавших лечение в течение 4 лет. Однако абсолютный риск был низким, 1 случай на 1000 пациентов-лет лечения.

Авторами другого мета-анализа были получены данные об отсутствии влияния статинов на чувствительность к инсулину как класс-эффекта. Правастатин значительно улучшал чувствительность к инсулину по сравнению с группой плацебо (стандартизованная разность средних (CPC) 0,342 (95% CI 0,032–0,621); $p=0,03$), тогда как симвастатин ухудшал чувствительность к инсулину (CPC -0,321 (95% CI -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 неизбежны. К промежуточным продуктам на пути синтеза относятся, в частности, молекулы *фарнезил пирофосфата* (FPP) и *геранилгеранил пирофосфата* (GGPP), которые участвуют в присоединении изопrenoидной группы более чем к 100 сигнальным молекулам на этапе посттрансляционных изменений (пренилирования). Изопrenoидная 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 плеiotропные 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 убиквинон и долохол. Долохол — это семейство линейных полиизопренолов, содержащих 16–22 изопреновых единиц, являющихся переносчиками и участвующими в N-гликозилировании гликопротеинов, служат сайтами «сборки» олигосахаридов в процессе формирования гликопротеинов и поддерживают текучесть и проницаемость

мембраны, необходимые для созревания и секреции гликопротеинов.

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

Подавление синтеза убиквинона (CoQ10), эссенциального фактора, обеспечивающего транспорт электронов в митохондриях, может приводить к замедленному образованию АТФ в панкреатических β -клетках, а следовательно, к задержке высвобождения инсулина из клеток. Клетки жировой ткани влияют на метаболизм глюкозы и течение СД посредством выброса адипоцитокинов, в результате чего действие инсулина может изменяться. 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 отсеков 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].

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 ИР. Липофильные ингибиторы ГМК-КоА редуктазы (в т.ч. симвастатин) дозозависимо 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 $\mu\text{g/mL}$ [22].

Все статины значительно снижают уровень общего холестерина, ЛПНП, апоВ, отношение ЛПНП/ЛПВП и ТГ, значительно улучшают эндотелий-зависимую дилатацию сосудов. 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 начальным уровнем. 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 ($P=0,822$) [20].

Статины могут улучшать ИР 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 (ФНО- α), вовлечены в процесс развития ИР за счет влияния на инсулиновые рецепторы. Однако, несмотря на способность симвастатина снижать уровень высокоспецифичного 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 МС по сравнению с группой плацебо [21].

Другим возможным объяснением статин-индуцированной непереносимости глюкозы является дисфункция инсулиновых рецепторов и/или рецепторов инсулиноподобного фактора роста в результате нарушения гликирования. Кроме этого, за счет стимуляции рецепторов к ЛПНП в печени, большее количество ТГ-насыщенных частиц возвращается в печень, что может вызывать ИР. Ввиду выраженного снижения наиболее серьезных ССО на фоне терапии статинами у пациентов, страдающих СД, незначительное увеличение риска развития диабета или ухудшение его течения в настоящее время не повлияло на принципы терапии в клинической практике и на существующие рекомендации, однако требует отдельного рассмотрения.

Существует лимитированное количество исследований относительно воздействия статинов на ИР в группе пациентов, страдающих МС, т.е. находящихся в группе риска по развитию СД. У таких пациентов с целью уменьшения ИР целесообразно применение таких препаратов, как тиазолидиндионы, метформин. В качестве медикаментозной терапии первой линии в большинстве международных рекомендаций предлагается использование метформина [23, 24]. У больных СД2 метформин снижает уровень глюкозы крови путем улучшения ИР и подавления глюконеогенеза в печени, не повышая при этом уровень секреции инсулина в поджелудочной железе.

На фоне терапии метформином отмечается достоверное улучшение липидного профиля, снижение систолического АД, веса, ИМТ и снижение риска развития ССО в целом [25]. В исследовании UKPDS (United Kingdom. Prospective Diabetes Study) было показано, что использование метформина у людей с избыточной массой тела приводит к снижению на 1/3 риска комбинированных диабет-ассоциированных конечных точек, смертей, связанных с СД, смертей от любых других причин, а также ИМ независимо от уровня гликемии. Это подразумевает наличие у метформина, кроме основного антигипергликемического эффекта, ряда плейотропных эффектов, обуславливающих эффективность его применения у пациентов с МС и нормальным уровнем глюкозы: в том числе метформин способствует улучшению эндотелиальной реактивности сосудов [26], уменьшению воспаления, поддержанию уровня адипонектина, замедлению прогрессирования атеросклеротических бляшек, ингибированию пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки [27]. Тем не менее, в ряде исследований было

показано отсутствие влияния метформина на уровень СРБ и фибриногена по сравнению с группой плацебо [27].

Учитывая высокую распространенность во всем мире МС, ассоциированного с ИР, нарушением липидного профиля, толерантностью к глюкозе (преддиабет), важной проблемой в настоящее время является вопрос о возможности предупреждения развития и прогрессирования СД, а также возникновения микро- и макроваскулярных осложнений. Статины, несомненно, являются препаратами первого ряда у пациентов с выраженной дислипидемией, требующей медикаментозного лечения, однако не улучшают чувствительность к инсулину, более того, в ряде исследований применение статинов было связано с повышенным риском возникновения СД2. Таким образом, у пациентов, относящихся к группе риска по развитию СД, целесообразно, кроме назначения статинов, также рассматривать возможность комбинированной терапии, в том числе с применением бигуанидов.

Авторы декларируют отсутствие двойственности (конфликта) интересов, связанных с рукописью.

Литература

1. 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 May 1;285(19):2486–2497.
2. Rizzo M, Berneis K. Low-density lipoprotein size and cardiovascular risk assessment. QJM. 2006 Jan;99(1):1–14.
3. 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.
4. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, Isles C, Lorimer AR, 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):357–362.
5. Gupta AK, Dahlöf B, Dobson J, Sever PS, Wedel H, Poulter NR; 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 May;31(5):982–988. Epub 2008 Jan 30.
6. 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 randomised controlled trial. Lancet. 2003 Apr 5;361(9364):1149–1158.
7. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2004 Apr 8;350(15):1495–1504. Epub 2004 Mar 8.
8. Kones R. Rosuvastatin, inflammation, C-reactive protein, JUPITER, and primary prevention of cardiovascular disease—a perspective. Drug Des Devel Ther. 2010 Dec 9;4:383–413.
9. Sasaki J, Iwashita M, Kono S. Statins: beneficial or adverse for glucose metabolism. J Atheroscler Thromb. 2006 Jun;13(3):123–9.
10. 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.
11. 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;55:1209–1216.
12. Kostapanos MS, Milionis HJ, Agouridis AD, Rizos CV, Elisaf MS. Rosuvastatin treatment is associated with an increase in insulin resistance in hyperlipidaemic patients with impaired fasting glucose. Int J Clin Pract. 2009 Sep;63(9):1308–1313.
13. 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 randomised statin trials. Lancet. 2010 Feb 27;375(9716):735–742. Epub 2010 Feb 16.
14. Baker WL, Talati R, White CM, Coleman CI. Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2010 Jan;87(1):98–107. Epub 2009 Nov 12.
15. Oldfield E. Targeting isoprenoid biosynthesis for drug discovery: bench to bedside. Acc Chem Res. 2010 Sep 21;43(9):1216–1226.
16. Chamberlain LH. Inhibition of isoprenoid biosynthesis causes insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. FEBS Lett. 2001 Nov 2;507(3):357–361.

17. Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I, Matsuoka H, Ishibashi S, Yada T. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control. *Diabetologia*. 2006 Aug;49(8):1881–1892. Epub 2006 May 10.
18. Brozinick JT Jr, Berkemeier BA, Elmendorf JS. "Acting" on GLUT4: Membrane & Cytoskeletal Components of Insulin Action. *Curr Diabetes Rev*. 2007 May; 3(2): 111–122.
19. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Lee Y, Kim SJ, Park JB, Shin EK. Differential metabolic effects of pravastatin and simvastatin in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis*. 2009 Jun;204(2):483–490. Epub 2008 Sep 27.
20. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Lee Y, Kim SJ, Park JB, Shin EK. Differential metabolic effects of pravastatin and simvastatin in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis*. 2009 Jun;204(2):483–90. Epub 2008 Sep 27.
21. 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 Nov 1;100(9):1397–1399. Epub 2007 Aug 16.
22. 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;126:1205–1213.
23. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. 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. *Diabetes Care*. 2009 Jan;32(1):193–203. Epub 2008 Oct 22.
24. NICE clinical guideline 87. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. National Institute for Health and Clinical Excellence; 2009.
25. Lima LM, Wiernsperger N, Kraemer-Aguilar LG, Bouskela E. Short-term treatment with metformin improves the cardiovascular risk profile in first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes mellitus who have a metabolic syndrome and normal glucose tolerance without changes in C-reactive protein or fibrinogen. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009 May;64(5):415–420.
26. de Aguiar LG, Bahia LR, Villela N, Laflor C, Sicuro F, Wiernsperger N, Bottino D, Bouskela E. Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type 2 diabetic patients with metabolic syndrome and normal glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2006 May;29(5):1083–1089.
27. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. January 2002;25(suppl 1):s28–s32. doi:10.2337/diacare.25.2007.S28

Драпкина Оксана Михайловна

д.м.н., проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней, ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

E-mail: drapkina@bk.ru

Костюкевич Марина Викторовна

ординатор клиники внутренних болезней, ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва