

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ТЕРАПИЕЙ СТАТИНАМИ: СТАТУС ПРОБЛЕМЫ 2018 ГОД

Кобалава Ж. Д.¹, Лазарев П. В.¹, Виллеальде С. В.²

Терапия статинами является незаменимым и высокоэффективным методом снижения сердечно-сосудистого риска при первичной и вторичной профилактике и хорошо переносится пациентами. Однако риск развития новых случаев сахарного диабета, ассоциированного с приемом статинов, остается предметом непрекращающейся дискуссии. В обзоре представлены актуальные данные о распространенности этого нежелательного явления, соотношении "польза/риск", возможных патогенетических механизмах и популяциях пациентов с наибольшим риском развития диабета на фоне терапии статинами. Проанализирована врачебная тактика при развитии диабета на фоне применения статинов. В статье приведены данные актуальных международных рекомендаций и согласительных документов, а также сравнение с новыми препаратами, используемыми в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(9):89–99
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-89-99>

Ключевые слова: статины, сахарный диабет, сердечно-сосудистый риск.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва; ²ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Кобалава Ж. Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики медицинского института, ORCID: 0000-0002-5873-1768, ResearcherID: S-3842-2016, Лазаре

рев П. В. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики медицинского института, ORCID: 0000-0003-4769-5834, ResearcherID: G-3242-2015, Виллеальде С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0001-7652-3962, ResearcherID: R-8672-2016.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 spaceman665@gmail.com, lazarev@pfur.ru

ГМГ-КоА-редуктаза — 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ОР — относительный риск, ОШ — отношение шансов, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ХС нЛПВП — холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ApoB — аполипопротеин В, аполипопротеин В, СЕТП — cholesterol ester transfer protein, белок-переносчика эфиров холестерина, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, НОМА-В — homeostasis model assessment of pancreatic B-cell function, гомеостатическая модель оценки функции бета-клеток, НОМА-IR — homeostasis model assessment of insulin resistance, гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности, PCSK9 — proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9.

Рукопись получена 16.07.2018

Рецензия получена 27.07.2018

Принята к публикации 03.08.2018

STATINS ASSOCIATED DIABETES: STATE OF THE PROBLEM IN 2018

Kobalava Zh. D.¹, Lazarev P. V.¹, Villevalde S. V.²

Statin therapy is highly effective and obligatory method of cardiovascular risk reduction in primary and secondary prevention. It is well tolerated by patients. However the risk of new diabetes cases onset, associated with statins, remains discussed actively. The review is focused on recent data on the prevalence of this adverse event, risk/benefit ratio, possible mechanisms and patients populations with the highest risk of development of statin related diabetes. Practitioners tactics analyzed in diabetes development when taking statins. The article goes with recent international guidelines data, as the consensus letters; also, a comparison provided with novel medications used in cardiovascular prevention.

Russ J Cardiol. 2018;23(9):89–99
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-89-99>

Key words: statins, diabetes, cardiovascular risk.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; ²Almazov National Research Medical Center of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Lazarev P. V. ORCID: 0000-0003-4769-5834, Villevalde S. V. ORCID: 0000-0001-7652-3962.

Статины являются краеугольным камнем первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений [1-3]. Накоплены убедительные доказательства того, что статины снижают риск инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистую и общую смертность [4-6]. В ходе анализа данных рандомизированных клинических исследований (РКИ), а также наблюдательных исследований с использованием статинов на предмет их потенциального влияния на риск развития сахарного диабета (СД) установлено умеренное

дозозависимое повышение вероятности возникновения СД на 10-12% на фоне назначения данного класса препаратов. Несмотря на уже десятилетнюю историю изучения проблемы и наличие четких заключений о существенном преобладании пользы над риском в международных согласительных документах, посвященных данному вопросу [7, 8], дискуссия о диабетогенном действии статинов не утихает. С момента публикации предыдущего обзора литературы [9] актуальными остаются следующие вопросы:

— различается ли величина риска развития СД при назначении отдельных представителей класса статинов;

— какие пациенты, получающие статины, подвержены наибольшему риску возникновения СД;

— каковы возможные механизмы развития СД;

— какие стратегии предупреждения развития СД должны применяться у пациентов, получающих терапию статинами;

— должна ли меняться тактика лечения при развитии статин-индуцированного СД;

— обладают ли новые препараты, используемые для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), преимуществами перед статинами в аспекте рисков СД?

Распространенность СД, ассоциированного с терапией статинами

До настоящего времени не проведено ни одного специально запланированного РКИ для изучения связи между терапией статинами и риском развития СД. Вся информация о данном явлении получена в ходе анализа подгрупп, *post-hoc* анализов, мета-анализов РКИ и наблюдательных исследований.

До некоторого времени понятия о диабетогенном эффекте статинов не существовало. Так, ретроспективный анализ результатов исследования WOSCOPS по первичной профилактике ССЗ у мужчин в возрасте 45–64 лет, напротив, позволил высказать предположения о снижении частоты развития СД на 30% на фоне терапии правастатином 40 мг/сут. ($n=2999$) по сравнению с плацебо ($n=2975$) [10]. Дебаты по проблеме начались после публикации результатов исследования JUPITER-РКИ по первичной профилактике у 17802 пациентов среднего возраста с уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) <130 мг/дл (3,4 ммоль/л), но повышенным уровнем высокочувствительного С-реактивного белка >2 мг/дл в котором лечение розувастатином 20 мг/сут. по сравнению с назначением плацебо позволило снизить риск наступления комбинированной первичной конечной точки (инфаркт миокарда, инсульт, нестабильная стенокардия, артериальная реваскуляризация, сердечно-сосудистая смерть) на 44% при повышении риска новых случаев СД, репортированного врачами, на 25% [11]. Стоит отметить, что в исследование не включали лиц с уже имевшимся СД, но при этом многие пациенты исходно имели такие существенные факторы риска развития СД, как метаболический синдром, нарушение гликемии натощак, индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м², HbA_{1c} $>6\%$. По данным *post-hoc* анализа, у пациентов с одним и более фактором риска СД терапия розувастатином способствовала снижению риска первичной конечной точки на 39% ($p=0,0001$) и повышению риска СД на 28% ($p=0,01$) по сравнению с плацебо.

То есть, на 54 новых случая СД приходилось 134 предотвращенных сердечно-сосудистых события. У пациентов без факторов риска СД терапия розувастатином ассоциировалась со снижением риска первичной конечной точки на 52% ($p=0,0001$) без повышения риска СД ($p=0,99$) [12]. Получается, что абсолютная польза от снижения риска сердечно-сосудистых осложнений на терапии розувастатином превышала риск развития новых случаев СД у всех пациентов. К тому же, анализ, ограниченный только больными, у которых за период наблюдения развился СД, показал снижение сердечно-сосудистого риска на фоне терапии розувастатином по сравнению с плацебо (относительный риск (ОР) 0,63; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,25–1,60), сопоставимое с таковым в целом в исследовании (ОР 0,56; 95% ДИ 0,46–0,69).

Sattar N, et al. представили мета-анализ 13 РКИ с использованием статинов против плацебо или обычной практики с участием 91140 пациентов, не имевших СД при включении в исследования [13]. За время наблюдения (в среднем 4 года) у пациентов, получавших статины, было зарегистрировано на 174 новых случая СД больше (2226 и 2052). Взвешенное ОР развития СД составило 1,09 (95% ДИ 1,02–1,17) при отсутствии гетерогенности между исследованиями ($I^2=11,2\%$). Различий между изученными статинами (аторвастатин 10 мг/сут., ловастатин 20–40 мг/сут., правастатин 10–40 мг/сут., розувастатин 10–20 мг/сут., симвастатин 20–40 мг/сут.) в отношении диабетогенного потенциала не выявлено. В мета-анализе пяти РКИ с участием 32752 пациентов, исходно не имевших СД, проанализирована взаимосвязь более интенсивного режима терапии статинами (аторвастатин 80 мг или симвастатин 80 мг) по сравнению с обычным режимом (аторвастатин 10 или 20 мг, правастатин 40 мг, симвастатин 20 или 40 мг) в отношении риска развития СД [14]. Была продемонстрирована дозозависимость диабетогенного действия препаратов: СД чаще развивался у пациентов, получавших более высокие дозы статинов по сравнению с обычными (1449 (8,8%) и 1300 (8,0%)). Взвешенный ОР развития СД составил 1,12 (95% ДИ 1,04–1,22), гетерогенность между исследованиями отсутствовала ($I^2=0\%$).

Вышеприведенные данные легли в основу решения, принятого в 2012г управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration — FDA), о дополнении инструкции по применению всех статинов информацией о повышении уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) и уровня глюкозы плазмы натощак на фоне терапии [15].

По данным нового мета-анализа Wang S, et al. ($n=95102$), включившего 8 РКИ с запланированным снижением ХС ЛПНП более чем на 30% в рамках

высокоинтенсивной терапии статинами, было также продемонстрировано пропорциональное величине снижения концентрации атерогенных липопротеинов увеличение частоты возникновения СД (ОР 1,18; 95% ДИ 1,10-1,28) [16]. В сетевом попарном мета-анализе ($n=163039$) 29 РКИ отмечались схожие риски развития СД на фоне терапии статинами (объединенное отношение шансов (ОШ) 1,12; 95% ДИ 1,05-1,21; I^2 36%; $p=0,002$), а наиболее опасным в этом отношении оказался аторвастатин в дозе 80 мг (объединенное ОШ 1,34; 95% ДИ 1,14-1,27), превосходивший другие статины (правастатин, симвастатин и аторвастатин в низкой дозе) при их сравнении друг с другом [17].

В последнее время аналогичные результаты были получены и вне РКИ. Так, в мета-анализе 90 наблюдательных исследований вероятность возникновения СД незначительно увеличивалась на 31% (95% ДИ 0,99-1,73) у пациентов, получавших терапию статинами [18]. В другом мета-анализе при включении исследований только с большим (>1000) числом участников и периодом наблюдения не менее 1 года наблюдалось достоверное повышение риска возникновения СД (ОР 1,44; 95% ДИ 1,31-1,58) вне зависимости от конкретного препарата, несмотря на значительную гетерогенность ($I^2=97\%$) между отдельными работами [19]. К примеру, во многоцентровом канадском исследовании у пациентов, принимавших статины с целью вторичной профилактики ССЗ ($n=136966$), 1 случай СД развивался на каждые 322 случая назначения данных лекарственных средств за 2 года наблюдения [20]. В некоторых наблюдательных исследованиях величина риска достигала высоких значений (до 46% увеличения среди 8749 мужчин в возрасте 45-73 лет), что равноценно 10 новым случаям СД на 1000 пациентов в год, хотя в таких работах включенные пациенты обладали высоким исходным риском развития СД [21].

Из недавних обнадеживающих данных следует упомянуть результаты международного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования HOPE-3 по первичной профилактике ССЗ у пациентов умеренного риска ($n=12705$), в котором розувастатин в дозе 10 мг/сут. продемонстрировал свою безопасность при длительном применении (медиана наблюдения 5,6 лет), не увеличивая вероятность развития СД (3,9% в группе розувастатина против 3,8% в группе плацебо; ОР 1,02; 95% ДИ 0,85-1,23) [22].

По новым подсчетам, в случае первичной профилактики ССЗ частота возникновения новых случаев СД на фоне терапии статинами составляет примерно 10-20 на 10000 человек в год. Подразумевая двукратное увеличение рисков кардиоваскулярных событий у лиц с данным осложнением, исходно имеющих 5-10% пятилетний риск ССЗ, их дополнительное число составит 5-10 на 10000 человек за указанный

период. Напротив, снижение ХС ЛПНП на 1-2 ммоль/л среди тех же лиц приведет к предотвращению 150-300 сердечно-сосудистых событий в течение этого времени [23].

Таким образом, вышеприведенные результаты различных исследований подтверждают наличие умеренного повышения риска развития новых случаев СД на 10-12% у пациентов, получающих терапию статинами, причем этот риск несколько выше при использовании интенсивных режимов статинотерапии, несмотря на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, которое также выражено в большей степени при терапии более высокими дозами статинов. Так, соотношение “польза/риск является благоприятным, поскольку на один новый случай СД, ассоциированного с терапией статинами или ее интенсификацией, приходится несколько предотвращенных сердечно-сосудистых осложнений.

Факторы риска развития СД на фоне терапии статинами

Особое значение приобретает выделение групп пациентов, получающих статинотерапию, с наибольшим риском развития СД. Результаты *post-hoc* анализа исследования JUPITER показали, что риск развития новых случаев СД, ассоциированного с терапией статинами, у женщин был существенно выше, чем у мужчин (50%; $p=0,008$ против 13%; $p=0,29$) [24]. Важный вывод о более высоком риске развития СД на фоне терапии статинами у пожилых пациентов сделан на основании результатов мета-анализа Sattar N, et al., по данным которого не установлено связи риска развития СД с исходным ИМТ или процентным снижением ХС ЛПНП, а также с назначением отдельных препаратов класса [13]. Особо значительное повышение риска нарушений углеводного обмена отмечалось в исследованиях, проведенных в популяции пациентов с сердечной недостаточностью (CORONA, GISSI-HF), которая, по сегодняшним представлениям, не является изолированным показанием к назначению гиполипидемической терапии [25, 26].

Множественный регрессионный анализ трех исследований в отдельности и в целом, выполненный Waters DD, et al., позволил выявить факторы, существенно повышающие риск развития СД: глюкоза плазмы натощак $>5,6$ ммоль/л, триглицериды натощак $>1,7$ ммоль/л, ИМТ >30 кг/м², артериальная гипертензия. Риск СД возрастал по мере увеличения количества факторов риска, имеющих у пациента (табл. 1) [27]. В отношении чувствительности к эффектам статинов существуют определенные расовые различия, которые могут быть обусловлены генетическими особенностями активности печеночных ферментов и транспортеров. В ходе исследования Women's Health Initiative с участием 153840 жен-

Таблица 1

Риск новых случаев СД в зависимости от факторов риска*

	Исследование TNT (n=7595)		Исследование IDEAL (n=7461)		Исследование SPARCL (n=3803)	
	Частота, n (%)	ОР (95% ДИ)	Частота, n (%)	ОР (95% ДИ)	Частота, n (%)	ОР (95% ДИ)
0	22/1505 (1,46)	1,00	31/1996 (1,55)	1,00	16/776 (2,06)	1,00
1	117/2576 (4,54)	3,19 (2,02-5,02)	120/2748 (4,37)	2,89 (1,95-4,29)	61/1354 (4,51)	2,23 (1,31-3,95)
2	206/2082 (9,89)	7,15 (4,60-11,09)	146/1802 (8,10)	5,48 (3,72-8,08)	91/1085 (8,39)	4,28 (2,52-7,28)
3	218/1112 (19,6)	14,91 (9,62-23,10)	116/778 (14,9)	10,54 (7,09-15,70)	76/480 (15,8)	8,58 (5,00-14,71)
4	96/320 (30,0)	25,40 (16,0-40,4)	34/137 (24,8)	18,78 (11,5-30,6)	37/108 (34,3)	20,16 (11,2-36,3)
Всего	659/7595 (8,68)		447/7461 (5,99)		281/3803 (7,39)	

Примечание: * — факторы риска развития СД: глюкоза плазмы натощак >5,6 ммоль/л, триглицериды натощак >1,7 ммоль/л, ИМТ >30 кг/м², артериальная гипертензия. Примечание. TNT — Treating to New Target, IDEAL — Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering, SPARCL — Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Level, ОР (95% ДИ) — относительный риск (95% доверительный интервал) развития СД в группе пациентов с наличием факторов риска СД по сравнению с отсутствием факторов риска. Достоверность всех различий с группой пациентов без факторов риска $p < 0,0001$.

щин в постменопаузе подгрупповой анализ показал увеличение риска СД у азиатов на 78% (ОР 1,78, 95% ДИ 1,32-2,40), у лиц белой расы — на 49% (ОР 1,49, 95% ДИ 1,38-1,62) [28].

В субанализе исследований TNT и IDEAL наличие ранних нарушений углеводного обмена (n=5924) ассоциировалось со значительным повышением вероятности развития СД на фоне терапии статинами по сравнению с пациентами, исходно не имевшими таких нарушений (n=9132): 14,2% против 2,9% (ОР 5,29; 95% ДИ 4,6-6,1; $p < 0,001$). Несмотря на отмечаемую взаимосвязь с интенсивностью липидснижающей терапии, такая частота может частично отражать естественный ход развития событий, при котором у пациентов с т.н. преддиабетом со временем развивается СД. К тому же, назначение статинов одновременно оказалось наиболее эффективным в снижении частоты сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с плацебо именно в группе больных с нарушением гликемии натощак (9,5% против 11,5%; $p = 0,014$) [29].

В мета-анализе (n=71344) исследований, включавших лишь пациентов с низким (<10%) риском ССЗ (n=71344) вероятность развития СД у пациентов, принимающих статины, увеличивалась незначительно: ОР 1,05; 95% ДИ 0,91-1,20; $I^2 = 52\%$ [30]. Данные о преобладании случаев СД в группах высокого риска данного осложнения подтверждаются и результатами наблюдательных исследований [31].

Согласно результатам мета-анализа 135 РКИ, включившего 246955 участников, диабетогенный эффект статинов является особенностью всего класса препаратов (ОШ 1,09; 95% ДИ 1,02-1,16), при этом различия этого эффекта между отдельными препаратами выявлены не были [32]. Похожие результаты были получены Mills EJ, et al. при анализе 17 РКИ (n=111003): ОР развития СД составил 1,09; 95% ДИ 1,02-1,17 [33]. Равнозначность диабетогенного действия различных статинов была подтверждена в еще одном мета-анализе РКИ (n=113394), сравнивавшем

частоту новых случаев СД 2 типа на фоне терапии отдельными препаратами, где наиболее безопасным в этом отношении оказался правастатин в дозе 40 мг (ОШ 1,07; 95% ДИ 0,86-1,30), а самым диабетогенным — аторвастатин в дозе 80 мг (ОШ 1,15; 95% ДИ 0,90-1,50), хотя указанные различия оказались статистически недостоверными [34]. В то же время следует принимать во внимание сопутствующую терапию, которая также может обладать диабетогенным эффектом [35].

Для оценки индивидуального риска развития СД, ассоциированного с терапией статинами, необходимо учитывать наличие избыточной массы тела (ИМТ >25 кг/м²) в сочетании с одним из нижеперечисленных факторов [7]:

- ранее имевшиеся нарушения углеводного обмена (нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе, высокий уровень HbA_{1c} (>5,7%);

- некоторые виды дислипидемии (низкий уровень ХС липопротеинов высокой плотности <0,9 ммоль/л и/или гипертриглицеридемия >1,7 ммоль/л);

- ИМТ >30 кг/м²;

- артериальная гипертензия;

- анамнез ССЗ;

- семейный анамнез СД 2 типа у родственника первой линии;

- женский пол;

- принадлежность к азиатской, негроидной, латиноамериканской расе;

- длительность терапии статинами;

- сопутствующая терапия диабетогенными препаратами;

- синдром поликистозных яичников;

- малоподвижный образ жизни;

- анамнез гестационного СД или рождения ребенка с избыточной массой тела при рождении;

- другие состояния, ассоциированные с инсулинорезистентностью (морбидное ожирение, черный акантоз).

Таблица 2
Интенсивность терапии статинами

Терапия высокой интенсивности (снижение ХС ЛПНП $\geq 50\%$)	Терапия умеренной интенсивности (снижение ХС ЛПНП от 30 до $<50\%$)
Аторвастатин 40-80 мг Розувастатин 20-40 мг	Розувастатин 5-10 мг Аторвастатин 10-20 мг Ловастатин 40 мг Питавастатин 2-4 мг Правастатин 40-80 мг Симвастатин 20-40 мг Флувастатин 40 мг 2 р/сут. Флувастатин XL 80 мг

При нормальной массе тела фактором риска развития СД следует считать возраст старше 45 лет или применение высокоинтенсивной терапии статинами (табл. 2) [7]. Терапия статинами умеренной интенсивности приводит к снижению уровня ХС ЛПНП на 30-50%, а высокой интенсивности — к снижению ХС ЛПНП $\geq 50\%$, хотя межындивидуальные различия могут быть существенно выражены [36].

Пациентов, получающих терапию статинами, особенно имеющих факторы риска развития статин-индуцированного СД, необходимо подвергать скринингу на наличие СД в соответствии с национальными рекомендациями [21]. СД может быть диагностирован на основании уровня глюкозы плазмы натощак, перорального глюкозотолерантного теста и HbA_{1c} [21]. В согласительном документе Европейского общества по изучению атеросклероза (2017) также подчеркнута необходимость разъяснения пациентам большей выраженности пользы статинов в профилактике сердечно-сосудистых событий по сравнению с рисками повышения гликемии и развития СД [8].

Учитывая вышеперечисленные факторы риска, врачу следует также убеждать пациентов, принимающих статины, строго следовать принципам здорового образа жизни. Рекомендации по началу терапии статинами у пациентов без известного СД сводятся к следующему [7].

— Оценить факторы риска развития СД и ССЗ. У пациентов с факторами риска СД определить глюкозу плазмы натощак и HbA_{1c} до начала терапии статинами.

— Подчеркивать значение поддержания массы тела (при избыточной массе тела — снижение не менее чем на 7%) при соблюдении принципов здорового питания и регулярной физической активности (не менее 150 мин в нед. умеренной интенсивности) до начала и во время терапии статинами для снижения риска развития СД и ССЗ. Оценивать массу тела в стандартных условиях (натощак, в легкой одежде, без обуви) на каждом визите.

Как влияет терапия статинами на контроль гликемии у пациентов с СД?

Несмотря на то, что пациентов с СД включали во многие РКИ, в ходе которых применяли статины, публикации результатов исследований редко содержат данные о влиянии терапии статинами на показатели контроля гликемии. В исследовании CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) сравнивали эффективность терапии аторвастатином 10 мг ($n=1410$) с таковой плацебо ($n=1428$) в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа без ССЗ [37]. Через четыре года терапии средние значения HbA_{1c} увеличились на $0,4 \pm 0,1\%$ и $0,3 \pm 0,1\%$, соответственно, что предполагает несколько большее повышение уровня HbA_{1c} у пациентов, получавших терапию аторвастатином, однако на результаты могли повлиять различная частота преждевременного прекращения участия в исследовании и изменения антидиабетической терапии. В исследовании HPS (Heart Protective Study) сравнивали эффективность симвастатина 40 мг ($n=10269$) с таковой плацебо ($n=10267$) у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, 5963 из которых имели СД [38]. Уровень HbA_{1c} измеряли в случайной выборке пациентов с СД ($n=1087$). По окончании 4-6-летнего наблюдения различий между группами симвастатина и плацебо в отношении динамики уровня HbA_{1c} выявлено не было — она составила $0,15 \pm 0,09\%$ и $0,12 \pm 0,09\%$, соответственно. В открытом рандомизированном исследовании CORALL ($n=263$), сравнивавшем действие аторвастатина в дозе 80 мг и розувастатина в дозе 40 мг у больных СД 2 типа, отмечено повышение HbA_{1c} на $0,2-0,3\%$ при назначении обоих препаратов и увеличение гликемии натощак на $0,3$ ммоль/л только на фоне терапии аторвастатином [39].

Zhou Y, et al. выполнили мета-анализ 26 РКИ (3232 пациента, период наблюдения от 4 нед. до 4 лет), посвященных сравнению эффективности терапии статинами с таковой плацебо или обычной практикой в отношении параметров контроля гликемии [40]. В целом не обнаружено существенного влияния терапии статинами на уровень HbA_{1c} или концентрацию глюкозы плазмы натощак. Терапия аторвастатином ассоциировалась с умеренным повышением уровня HbA_{1c} (средневзвешенные различия составили $0,20\%$, 95% ДИ $0,08-0,31$). В то же время терапия симвастатином ассоциировалась с умеренным снижением уровня HbA_{1c} ($-0,26\%$, 95% ДИ $-0,48--0,04$). Не обнаружено значимых влияний на уровень HbA_{1c} при терапии ловастатином, розувастатином и цери-вастатином.

Вместе с тем, в систематическом обзоре и анализе эффектов статинов (аторвастатин, симвастатин и правастатин) у пациентов с СД ($n=9696$, 9 РКИ с длительностью лечения >12 нед., средним сроком

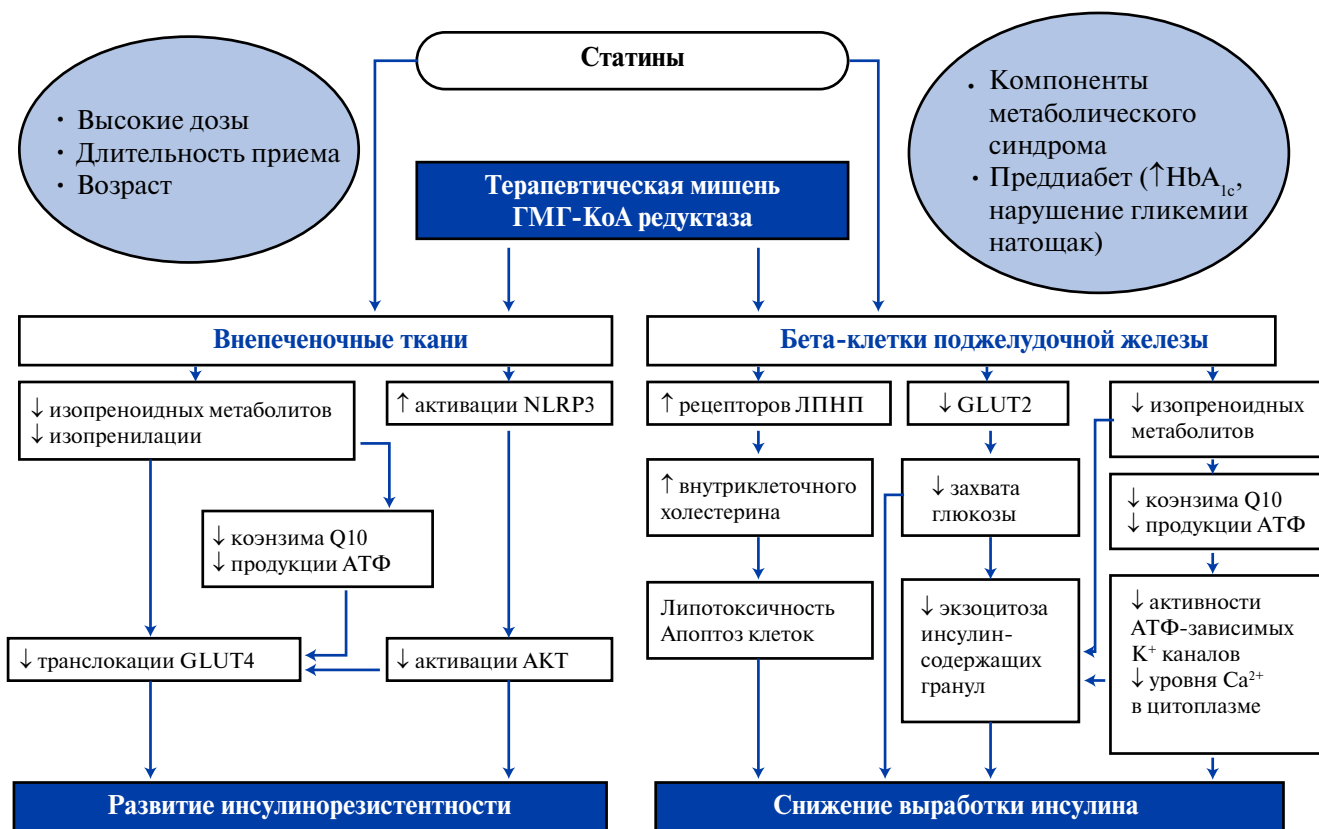


Рис. 1. Механизмы и факторы риска диабетогенного эффекта статинов.

Сокращения: ↑ — увеличение, ↓ — снижение, АТФ — аденозинтрифосфат, АКТ — семейство протеинкиназ типа В, GLUT2 — глюкозный транспортёр тип 2, GLUT4 — глюкозный транспортёр тип 4, NLRP3 — криопирин, основной компонент инфламасом.

наблюдения 3,6 лет), цифры HbA_{1c} на фоне лечения исследуемыми препаратами были на 0,12% (95% ДИ 0,04-0,20, $I^2=54\%$; $p=0,014$) выше по сравнению с группами контроля [41]. В последующем мета-анализе с включением исследований по применению высокоинтенсивных режимов терапии (целевые уровни ХС ЛПНП $\leq 2,6$ ммоль/л или снижение ХС ЛПНП не менее 30%) у больных СД ($n=6875$) также отмечено количественно небольшое, но статистически значимое повышение HbA_{1c} (0,10%, 95% ДИ 0,05-0,15; $p<0,001$), причем указанный побочный эффект был более выражен в работах с применением более мощной липид-снижающей терапии, а также среди пациентов с более низкими исходными и достигнутыми уровнями ХС ЛПНП [42].

Итак, имеющиеся данные РКИ свидетельствуют о том, что отрицательное влияние статинов на гликемию является очень незначительным (повышение HbA_{1c} на 0,3% или менее) и может быть нивелировано коррекцией антидиабетической терапии.

Возможные механизмы развития СД на фоне терапии статинами

Существующие теории в отношении механизмов диабетогенности статинов можно разделить на три

группы: связанные с основным фармакологическим действием (ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы); ассоциированные со снижением ЛПНП и обусловленные возможными побочными эффектами указанных препаратов. На основании анализа результатов экспериментальных исследований и исследований с культурами клеток предложены различные гипотезы, хотя клиническое значение клеточных механизмов остается неопределенным [8]. Часть из указанных механизмов представлена на рисунке 1.

В мета-анализе 43 генетических исследований два однонуклеотидных полиморфизма (rs17238484-G и rs12916-T) в гене ГМГ-КоА редуктазы, являющейся терапевтической мишенью статинов, ассоциировались со снижением уровня ХС ЛПНП на 0,06-0,08 ммоль/л и увеличением риска СД на 2 и 6%, соответственно. При этом также отмечались увеличение массы тела и окружности талии, а конкретные механизмы развития перечисленных нарушений не были выявлены [43]. Тем не менее, сравнение генетических данных с результатами клинических исследований позволило получить представление о сопоставимой величине риска СД при снижении концентрации ХС ЛПНП вне зависимости от причины, а также впервые выявило небольшое повыше-

ние массы тела (в среднем 0,24 кг за 4,2 года) на фоне терапии статинами. Тем не менее, говорить о том, что диabetогенный эффект является следствием именно основного механизма действия данных препаратов, преждевременно.

В пользу ключевой роли низких значений ХС ЛПНП в генезе статин-индуцированного СД свидетельствуют результаты анализа исследования Malmö Diet and Cancer Study, в котором риск возникновения СД у 27254 лиц без данного заболевания удваивался при уменьшении суммы баллов генетической шкалы, характеризующей риск дислипидемии, на одно стандартное отклонение [44]. Высокие уровни сывороточного холестерина ассоциируются с низким риском развития СД. В нидерландском исследовании среди родственников пациентов с семейной гиперхолестеринемией ($n=63320$), у 25136 из которых были обнаружены генетические дефекты, наличие СД отмечалось у 1,49% лиц с наследственными формами нарушений липидного обмена, и у 2,93% пациентов без указанных изменений ($p<0,001$), причем вероятность наличия СД была обратно пропорциональна выраженности дислипидемии. Таким образом, нельзя исключать прямую зависимость диabetогенного эффекта статинов от степени снижения ХС ЛПНП [45].

В мета-анализе, включившем 50775 больных СД 2 типа и 270269 человек без данного заболевания, влияние других известных генов, ассоциированных с развитием наследственной дислипидемии, которые одновременно являются терапевтической мишенью гиполипидемических лекарственных средств, на риск СД оказалось значительным (ОШ 2,42; 95% ДИ 1,70-3,43 для *NPC1L1*; ОШ 1,39; 95% ДИ 1,12-1,73 для ГМГ-КоА; ОШ 1,19; 95% ДИ 1,02-1,38 для *PCSK9* при прогнозируемом снижении концентрации ХС ЛПНП на 1 ммоль/л), однако при этом отмечалась выраженная гетерогенность изучавшихся аллелей [46].

К тому же, мутации в некоторых генах, отвечающих за обмен липидов, но не связанных с рецептором ЛПНП, не ассоциированы с развитием СД. К ним относится, например, ген белка-переносчика эфиров холестерина (*CETP*) [47]. В повторном анализе 25 исследований по первичной и вторичной профилактике ССЗ с использованием терапии статинами, выполненном Labos C, et al., с применением метода адаптированной регрессии Эггера была показана прямая взаимосвязь липидснижающего и диabetогенного эффекта статинов без значительного влияния генетических механизмов: каждое снижение ХС ЛПНП на 1 ммоль/л ассоциировалось со снижением вероятности сердечно-сосудистых событий на 23% (ОР 0,77; 95% ДИ 0,71-0,84) и увеличением риска СД на 7% (ОР 1,07; 95% ДИ 0,99-1,16) [48]. В то же время, связи мутаций *ApoB*, вызывающих выраженные наследственные нарушения липидного обмена, и развития СД не наблюдалось [49]. Обратные ассо-

циации уровня ХС ЛПНП и гликемии также не подтверждаются данными исследования REVEAL ($n=30449$), в котором снижение атерогенной фракции липидов у 17% у пациентов с атеросклеротическими заболеваниями сосудов на фоне терапии ингибитором *CETP* анацетрапибом ассоциировалось с уменьшением частоты возникновения СД (5,3% против 6,0%, $p=0,0496$) и стабильными значениями HbA_{1c} [50].

Данные клинических исследований, посвященных изучению влияния терапии статинами на гомеостаз глюкозы с применением референсных методов, очень ограничены. В мета-анализе 16 исследований ($n=1146$) Baker W, et al. не выявили значимого влияния изменения чувствительности к инсулину [51]. Недавно было показано, что увеличение риска развития СД в дозозависимой манере на фоне терапии статинами у лиц, ранее не имевших данного заболевания ($n=8749$), на 46% частично обусловлено как снижением секреции инсулина на 12%, так и уменьшением чувствительности к инсулину на 24%, оцененными косвенно путем расчета индексов функциональной способности бета-клеток поджелудочной железы (HOMA-B) и инсулинорезистентности (HOMA-IR, Matsuda) и, соответственно, на фоне назначения статинов также отмечено относительное увеличение окружности талии и массы тела [21].

В последнее время внимание уделяется таким потенциальным механизмам развития СД, как нарушения внутриклеточных механизмов передачи сигнала инсулина периферическим тканям (дефицит коэнзима Q10, нарушение фосфорилирования белков и дифференцировки адипоцитов, дефекты рецептора инсулина, белков-транспортёров глюкозы и других звеньев физиологической цепи), снижение уровня лептина и адипонектина [52], а также воспалительные процессы [53], увеличение глюконеогенеза в печени [54], изменение соотношения концентраций различных аполипоброотеинов и липоброотеинов в сыворотке [55].

Все вышеприведенные данные о механизмах диabetогенного действия статинов весьма противоречивы, что лишний раз подчеркивает неоднозначность высказанных предположений и необходимость проведения дальнейших исследований.

Характеристика диabetогенного потенциала новых препаратов, используемых для профилактики ССЗ

После подтверждения информации о диabetогенном эффекте статинов особые надежды многие исследователи и клиницисты связывали с новыми препаратами, нацеленными на снижение сердечно-сосудистого риска, к числу которых относятся ингибиторы фермента пропротеин конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (*PCSK9*) — алирокумаб и эволокумаб, продемонстрировавшие уменьшение вероят-

ности развития ишемических событий при вторичной профилактике, в том числе при добавлении к терапии статинами.

После публикации результатов исследования GLAGOV ($n=928$), в котором эволокумаб увеличивал величину гликемии натощак после 78-недельного лечения при неизменных значениях HbA_{1c} , было высказано предположение о схожих со статинами рисках возникновения СД [56]. К тому же, полиморфизмы гена, отвечающего за синтез PCSK9, приводящие к снижению ХС ЛПНП, также одновременно ассоциированы с повышением вероятности развития СД [57]. В исследовании с менделевской рандомизацией ($n=550000$ здоровых лиц и 51263 больных СД 2 типа) снижение ХС ЛПНП на 1 ммоль/л при наличии одного из четырех полиморфизмов гена PCSK9 (rs11583680, rs11591147, rs2479409 и rs11206510) достоверно сопровождалось увеличением уровня глюкозы плазмы на 0,09 ммоль/л, а также вероятности развития СД на 29% (95% ДИ 1,11-1,50) [58].

В post-hoc анализе наиболее крупного РКИ эволокумаба, проводившегося у 27564 пациентов с атеросклеротическими заболеваниями, получавших статины, изучаемый препарат (в дозе 140 мг каждые 2 нед. или 420 мг ежемесячно) не увеличивал, но и не снижал частоту возникновения СД по сравнению с плацебо (ОР 1,05; 95% ДИ 0,94-1,17). Тем не менее, количественная разница в частоте развития диабета присутствовала на всех этапах наблюдения с преобладанием новых случаев СД в группе эволокумаба (4,0% против 3,8% в первый год наблюдения; 7,3% против 7,0% по окончании второго года и 11,6% против 10,9% к концу третьего года) [59]. Согласно результатам мета-анализа 10 исследований III фазы ($n=3341$), назначение алирокумаба не ассоциировалось с изменением уровня HbA_{1c} или значений гликемии натощак через 24-104 нед. после начала лечения [60]. В мета-анализе РКИ с применением алирокумаба и эволокумаба ($n=27905$, средние значения ХС ЛПНП 106 ± 22 мг/дл) терапия ингибиторами PCSK9 не приводила к возникновению СД или ухудшению его течения (отношение шансов 1,05; 95% доверительный интервал 0,95-1,17; $p=0,32$) [61].

По данным мета-анализа Сао YX, et al., в который вошло 18 исследований ($n=26123$), ингибиторы PCSK9 не ассоциировались как с развитием СД *de novo* (отношение рисков 1,05; 95% ДИ 0,95-1,16), так и с изменением HbA_{1c} и концентрации глюкозы плазмы натощак по сравнению с группами контроля [62]. Однако при включении исследований по боксизумабу, другому препарату из указанной группы, не используемому в клинике, ингибиторы PCSK9 ($n=68123$) приводили к росту тощачковой гликемии (взвешенная средняя разница 1,88 мг/дл; 95% ДИ 0,91-2,68, $I^2=0\%$, $p<0,001$) и HbA_{1c} (0,032%; 95% ДИ 0,011-0,050; $I^2=15,5\%$; $p<0,001$) по сравнению с пла-

цебо, хотя также не увеличивали вероятность развития СД (ОР 1,04; 95% ДИ 0,96-1,13; $I^2=0\%$; $p=0,427$), при том что сроки наблюдения были ограничены, составив, в среднем, лишь 1,5 года [63]. Все вышеперечисленные данные демонстрируют, что, несмотря на относительно безопасный профиль этих новых липидснижающих препаратов, об отсутствии риска развития СД на фоне приема ингибиторов PCSK9 можно будет утверждать лишь после накопления данных об их назначении на длительный срок [64].

Одним из громких кардиологических событий прошлого года была публикация данных исследования CANTOS. Изучавшийся в нем канакинумаб является моноклональным антителом к интерлейкину-1 β , который, в свою очередь, считается одним из ключевых цитокинов в патогенезе как атеросклероза, так и СД 2 типа [65]. Несмотря на общие положительные результаты исследования, в которое включали пациентов ($n=10061$), имеющих в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда, получающих адекватную гиполипидемическую терапию с высоким уровнем С-реактивного белка (≥ 2 мг/л), а именно регистрировавшееся снижение частоты сердечно-сосудистых событий, назначение канакинумаба в дозах 50, 100 и 300 мг каждые 3 мес. не ассоциировалось с уменьшением риска развития СД по сравнению с плацебо (ОР 1,02; 95% ДИ 0,87-1,19; $p=0,82$), а снижение HbA_{1c} наблюдалось лишь в первые 6-9 мес. лечения из 3,7 лет наблюдения [66]. Таким образом, единственный на сегодняшний день препарат в кардиологии, направленный на снижение уровня воспаления, также не позволяет осуществлять профилактику СД, что означает необходимость поиска новых механизмов предотвращения этого серьезного заболевания [67].

Новым препаратом из группы статинов является питавастатин, который претендует на развенчание мифа о диабетогенности как классовом эффекте. По данным ранних исследований, питавастатин в дозе 4 мг не ассоциировался с изменением чувствительности тканей к инсулину и показателей обмена глюкозы [68]. При сравнении с аторвастатином у пациентов с СД 2 типа ($n=28$) питавастатин снижал уровни гликоальбумина, гликемии натощак и инсулинорезистентности, а также HbA_{1c} (-0,18%, $p=0,03$) [69], в то время как снижение HbA_{1c} у пациентов ($n=244$), ранее не получавших статины, а также ранее получавших аторвастатин 20 мг/сут. составило в среднем 0,7% по сравнению с больными, продолжившими прием аторвастатина [70]. Вместе с тем, при совместном анализе результатов 15 исследований питавастатина, сравнивавших его с другими липидснижающими препаратами ($n=1600$), значительного снижения HbA_{1c} , гликемии натощак, а также риска СД, подтверждено не было [71]. Запланировано первое РКИ по изучению указанного препарата в высо-

Таблица 3

**Рекомендации по лечению дислипидемии у пациентов с сахарным диабетом
(Европейское Общество Кардиологов, 2016) [3]**

Популяция пациентов	Цели терапии	Класс (уровень) рекомендаций
Все пациенты с СД первого типа и наличием микроальбуминурии и/или болезни почек с использованием статинов в качестве препаратов первой линии	Снижение ХС ЛПНП на $\geq 50\%$ вне зависимости от исходной концентрации	I (C)
Пациенты с СД 2 типа и ССЗ или хронической болезнью почек в возрасте >40 лет с одним и более дополнительными факторами риска ССЗ	ХС ЛПНП $<1,8$ ммоль/л и (дополнительно: ХС неЛПВП $<2,6$ ммоль/л, АпоВ <80 мг/дл)	I (B)
Пациенты с СД 2 типа без дополнительных факторов риска ССЗ и/или признаков наличия осложнений	ХС ЛПНП $<2,6$ ммоль/л и (дополнительно: ХС неЛПВП $<3,4$ ммоль/л, АпоВ <100 мг/дл)	I (B)

кой дозе (4 мг) у пациентов с метаболическим синдромом (планируемое число участников — 500) и сравнению его с аторвастатином, в то время как первичной конечной точкой станет изменение HbA_{1c} по истечении 24-летнего периода наблюдения [72]. На сегодняшний день масштаб накопленных данных в отношении питавастатина, представляющий, в основном, исследования на азиатской популяции, не позволяет делать выводы о наличии относительных преимуществ данного препарата перед другими представителями класса.

Тактика ведения пациентов при развитии СД на фоне терапии статинами

При возникновении СД у пациента, получающего терапию статинами, необходимо в первую очередь, исключить другие, более редкие причины этого осложнения: 1) прием других лекарственных препаратов (глюкокортикостероиды, бета-агонисты, левотироксин и др.); 2) эндокринные опухоли, продуцирующие соматотропный гормон, катехоламины, глюкагон или гормоны коры надпочечников; 3) инфекции или инфильтративные заболевания поджелудочной железы (гемохроматоз, амилоидоз, туберкулез, вирусные заболевания); 4) рецидивирующий панкреатит [7].

СД является эквивалентом коронарной болезни сердца по сердечно-сосудистому риску и требует соответствующих терапевтических вмешательств, в том числе терапии статинами. Существуют убедительные доказательства, что терапия статинами ассоциируется со снижением риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа. Мета-анализ СТТ включал 18686 пациентов с СД из 14 РКИ по первичной и вторичной сердечно-сосудистой профилактике, большинство из которых имело СД 2 типа ($n=17220$) [73]. Терапия статинами ассоциировалась со снижением риска основных сердечно-сосудистых осложнений (несмертельный инфаркт миокарда, инсульт, коронарная смерть и коронарная реваскуляризация) на 21% при снижении ХС ЛПНП на 1 ммоль/л (ОР 0,79, 95% ДИ 0,72-0,86). Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов

с СД и без него сопоставимо. В целом у пациентов с СД статины снижают уровень ХС ЛПНП на 22-40%, что сопровождается существенным снижением десятилетнего риска сердечно-сосудистых осложнений.

В тексте согласительного документа Национальной липидной ассоциации США (National Lipid Association — NLA) перечислены основные мероприятия, которые необходимо выполнить в случае развития СД на фоне терапии статинами [7]. Суть их сводится в следующем:

- требуется продолжать использовать статины для снижения сердечно-сосудистого риска в соответствии с действующими рекомендациями при отсутствии противопоказаний.

- необходимо продолжать поддерживать массу тела и назначать сахароснижающую терапию по показаниям для контроля гликемии и HbA_{1c} .

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению дислипидемий, наличие СД является признаком высокого или очень высокого риска ССЗ, одним из ключевых причин их развития, а статины являются препаратом выбора (класс рекомендаций — I (A)) для первичной и вторичной профилактики в данной группе пациентов с достижением целевого уровня ХС ЛПНП $<1,8$ или $<2,5$ ммоль/л в зависимости от наличия очень высокого/высокого риска (табл. 3) [3]. В действующих отечественных рекомендациях пациентам очень высокого риска рекомендовано достижение целевых значений ХС ЛПНП менее 1,5 ммоль/л [1]. Рекомендации Американской ассоциации сердца (2013) по лечению дислипидемии требуют обязательного назначения умеренной или высокоинтенсивной терапии статинами в зависимости от дополнительных факторов риска пациентам с СД в возрасте 40-75 лет. К тому же, применение статинов может быть рассмотрено и за пределами указанного возрастного диапазона [2].

Перспективы

Дальнейшего изучения требуют механизмы ассоциации приема статинов и возникновения СД, возможность обратимости изменений углеводного

обмена на фоне отмены препаратов, а также суточные изменения гликемического профиля и влияние сопутствующей терапии — как диабетогенной (тиазидные диуретики, бета-адреноблокаторы), так и ассоциирующей со снижением риска СД (блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы). В будущих исследованиях по применению статинов необходимо обязательно систематически учитывать показатели углеводного обмена, развитие микро- и макрососудистых осложнений СД, а также у части пациентов — показатели инсулинорезистентности [73].

Заключение

Диабетогенный эффект статинов является классовым и дозозависимым. Пациентам с факторами риска развития СД до начала и во время терапии статинами целесообразно проводить скрининговые

обследования на выявление нарушений углеводного обмена в соответствии с действующими рекомендациями.

Относительная новизна сведений, касающихся диабетогенности статинов, несмотря на более чем 25-летний опыт клинического применения этих препаратов, является косвенным, но подтверждаемым имеющейся доказательной базой свидетельством малой величины риска развития подобных осложнений по сравнению с пользой в отношении профилактики ССЗ во всех группах пациентов.

Вся доказательная база розувастатина собрана на оригинальном препарате Крестор® компании Астра-Зенека.

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

Литература

- Ezhov MV, Sergienko IV, Aronov DM, et al. Diagnosis and correction of impairments of lipid metabolism for prevention and treatment of atherosclerosis. Russian Guidelines. VI Revision. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2017;3(38):5-22. (In Russ.) Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3(38):5-22.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014;63(25 Pt B):2889-934. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016;37(39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376(9753):1670-81. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
- Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet. 2012;380(9841):581-90. doi:10.1016/S0140-6736(12)60367-5.
- Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(1):CD004816. doi:10.1002/14651858.
- Maki KC, Ridker PM, Brown WV, et al. An assessment by the Statin Diabetes Safety Task Force: 2014 update. J Clin Lipidol. 2014;8(3 Suppl):S17-29. doi:10.1016/j.jacl.2014.02.012.
- Mach F, Ray KK, Wiklund O, et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence — focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. Eur Heart J. 2018;39(27):2526-39. doi:10.1093/eurheartj/ehy182.
- Kobalava ZD, Villevalde SV. Statin therapy and the risk of diabetes mellitus. Effektivnaia farmakoterapiia. 2015;11:3-11. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В. Терапия статинами и риск развития сахарного диабета. Эффективная фармакотерапия. 2015;11:3-11.
- Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation. 2001;103:357-62.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med. 2008;359(21):2195-207. doi:10.1056/NEJMoa0807646.
- Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. Lancet. 2012;380(9841):565-71. doi:10.1016/S0140-6736(12)61190-8.
- Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet. 2010;375(9716):735-42. doi:10.1016/S0140-6736(09)61965-6.
- Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. JAMA. 2011;305(24):2556-64. doi:10.1001/jama.2011.860.
- Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: important safety label changes to cholesterol lowering statin drugs. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm293101.htm> (28 Feb 2012).
- Wang S, Cai R, Yuan Y, et al. Association between reductions in low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy and the risk of new-onset diabetes: a meta-analysis. Sci Rep 2017;7:39982. doi:10.1038/srep39982.
- Thakker D, Nair S, Pagada A, et al. Statin use and the risk of developing diabetes: a network meta-analysis. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016;25(10):1131-1149. doi:10.1002/pds.4020.
- Macedo AF, Taylor FC, Casas JP, et al. Unintended effects of statins from observational studies in the general population: systematic review and metaanalysis. BMC Med. 2014;12:51. doi:10.1186/1741-7015-12-51.
- Casula M, Mozzanica F, Scotti L, et al. Statin use and risk of new-onset diabetes: A meta-analysis of observational studies. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2017;27(5):396-406. doi:10.1016/j.numecd.2017.03.001.
- Dormuth CR, Filion KB, Paterson JM, et al. Canadian network for observational drug effect studies investigators. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicenter, observational study of administrative databases. BMJ. 2014;348:g3244. doi:10.1136/bmj.g3244.
- Cederberg H, Stančáková A, Yaluri N, et al. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. Diabetologia. 2015;58(5):1109-17. doi:10.1007/s00125-015-3528-5.
- Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2016;374(21):2021-31. doi:10.1056/NEJMoa1600176.
- Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. Lancet. 2016;388(10059):2532-61. doi:10.1016/S0140-6736(16)31357-5.
- Mora S, Glynn RJ, Hsia J, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. Circulation. 2010;121(9):1069-77. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.906479.
- Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. N Engl J Med. 2007;357(22):2248-61.
- Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008;372(9645):1231-9. doi:10.1016/S0140-6736(08)61240-4.
- Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. J Am Coll Cardiol. 2011;57(14):1535-45. doi:10.1016/j.jacc.2010.10.047.
- Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. Arch Intern Med. 2012;172(2):144-52. doi:10.1001/archinternmed.2011.625.
- Kohli P, Waters DD, Nemr R, et al. Risk of new-onset diabetes and cardiovascular risk reduction from high-dose statin therapy in pre-diabetics and non-pre-diabetics:

- an analysis from TNT and IDEAL. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(4):402-4. doi:10.1016/j.jacc.2014.10.053.
30. Chou R, Tracy Dana M, Blazina I, et al. Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2016;316(19):2008-24. doi:10.1001/jama.2015.15629.
 31. Crandall JP, Mather K, Rajpathak SN, et al. Statin use and risk of developing diabetes: results from the Diabetes Prevention Program. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1):e000438. doi:10.1136/bmjopen-2017-000438.
 32. Naci H, Bruggs J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(4):390-9. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.000071.
 33. Mills EJ, Wu P, Chong G, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM*. 2011;104(2):109-24. doi:10.1093/qjmed/hcq165.
 34. Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2013;111(8):1123-30. doi:10.1016/j.amjcard.2012.12.037.
 35. Shen L, Shah BR, Reyes EM, et al. Role of diuretics, β blockers, and statins in increasing the risk of diabetes in patients with impaired glucose tolerance: reanalysis of data from the NAVIGATOR study. *BMJ*. 2013;347:f6745. doi:10.1136/bmj.f6745.
 36. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 — executive summary. *J Clin Lipidol*. 2014;8(5):473-88. doi:10.1016/j.jacl.2014.07.007.
 37. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9435):685-96.
 38. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9374):2005-16.
 39. Simsek S, Schalkwijk CG, Wolffenbuttel BH. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on glycaemic control in Type 2 diabetes — the CORALL study. *Diabet Med*. 2012;29(5):628-31. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03553.x.
 40. Zhou Y, Yuan Y, Cai RR, et al. Statin therapy on glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(12):1575-84. doi:10.1517/14656566.2013.810210.
 41. Erqou S, Lee CC, Adler AI. Statins and glycaemic control in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2014;57(12):2444-52. doi:10.1007/s00125-014-3374-x.
 42. Cai R, Yuan Y, Sun J, et al. Statins worsen glycemic control of T2DM in target LDL-C level and LDL-C reduction dependent manners: a meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(14):1839-49. doi:10.1080/14656566.2016.1220539.
 43. Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet*. 2015;385(9965):351-61. doi:10.1016/S0140-6736(14)61183-1.
 44. Hindy G, Rukh G, Almgren P, et al. Causal effect of decreased LDL cholesterol and increased blood pressure on higher incidence of type 2 diabetes by Mendelian randomization in the Malmo Diet and Cancer Study. *Diabetologia*. 2014;57(Suppl 1):S67. doi:10.1007/s00125-014-3355-0.
 45. Besseling J, Kastelein JJ, Defesche JC, et al. Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2015;313(10):1029-36. doi:10.1001/jama.2015.1206.
 46. Lotta LA, Sharp SJ, Burgess S, et al. Association between low-density lipoprotein cholesterol-lowering genetic variants and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(13):1383-91. doi:10.1001/jama.2016.14568.
 47. Filippatos TD, Panagiotopoulou T, Tzavella E, Elisaf MS. Hypolipidemic Drugs and Diabetes Mellitus-Mechanisms and Data From Genetic Trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2018;23(3):187-91. doi:10.1177/1074248418757011.
 48. Labos C, Brophy JM, Smith GD, et al. Evaluation of the Pleiotropic Effects of Statins: A Reanalysis of the Randomized Trial Evidence Using Egger Regression-Brief Report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(1):262-5. doi:10.1161/ATVBAHA.117.310052.
 49. Xu H, Ryan KA, Jaworek TJ, et al. Familial hypercholesterolemia and type 2 diabetes in the Old Order Amish. *Diabetes*. 2017;66(7):2054-8. doi:10.2337/db17-0173.
 50. HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group, Bowman L, Hopewell JC, Chen F, et al. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1217-27. doi:10.1056/NEJMoa1706444.
 51. 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;87(1):98-107. doi:10.1016/j.diabres.2009.10.008.
 52. Anyanwagu U, Idris I, Donnelly R. Drug-Induced Diabetes Mellitus: Evidence for Statins and Other Drugs Affecting Glucose Metabolism. *Clin Pharmacol Ther*. 2016;99(4):390-400. doi:10.1002/cpt.274.
 53. Henriksbo BD, Schertzer JD. Is immunity a mechanism contributing to statin-induced diabetes? *Adipocyte*. 2015;4(4):232-8. doi:10.1080/21623945.2015.1024394.
 54. Wang HJ, Park JY, Kwon O, et al. Chronic HMGCR/HMG-CoA reductase inhibitor treatment contributes to dysglycemia by upregulating hepatic gluconeogenesis through autophagy induction. *Autophagy*. 2015;11(11):2089-101.
 55. Fizelova M, Mäilänpohja M, Kangas AJ, et al. Associations of multiple lipoprotein and apolipoprotein measures with worsening of glycemia and incident type 2 diabetes in 6607 non-diabetic Finnish men. *Atherosclerosis*. 2015;240(1):272-7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.034.
 56. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316(22):2373-84. doi:10.1001/jama.2016.16951.
 57. Ference BA, Robinson JG, Brook RD, et al. Variation in PCSK9 and hmgcr and risk of cardiovascular disease and diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(22):2144-53. doi:10.1056/NEJMoa1604304.
 58. Schmidt AF, Swerdlow DI, Holmes MV, et al. PCSK9 genetic variants and risk of type 2 diabetes: a mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(2):97-105. doi:10.1016/S2213-8587(16)30396-5.
 59. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(12):941-50. doi:10.1016/S2213-8587(17)30313-3.
 60. Leiter LA, Müller-Wieland D, Baccara-Dinet MT, et al. Efficacy and safety of alirocumab in people with prediabetes vs those with normoglycaemia at baseline: a pooled analysis of 10 phase III ODYSSEY clinical trials. *Diabet Med*. 2018;35(1):121-30. doi:10.1111/dme.13450.
 61. Karatasakis A, Danek BA, Karacsonyi J, et al. Effect of PCSK9 Inhibitors on Clinical Outcomes in Patients With Hypercholesterolemia: A Meta-Analysis of 35 Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12). pii:e006910. doi:10.1161/JAHA.117.006910.
 62. Cao YX, Liu HH, Dong QT, et al. Effect of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) monoclonal antibodies on new-onset diabetes mellitus and glucose metabolism: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(6):1391-8. doi:10.1111/dom.13235.
 63. de Carvalho LSF, Campos AM, Sposito AC. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis with over 96,000 patient-years. *Diabetes Care*. 2018;41(2):364-7. doi:10.2337/dc17-1464.
 64. Lotta LA, Griffin SJ. PCSK9 inhibition and type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(12):926-7. doi:10.1016/S2213-8587(17)30321-2.
 65. Tenenbaum A, Fisman EZ. Mirroring the CANTOS revolution: is anti-inflammatory therapy for diabetes just around the corner? *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):91. doi:10.1186/s12933-017-0573-z.
 66. Everett BM, Donath MY, Pradhan AD, et al. Anti-Inflammatory Therapy With Canakinumab for the Prevention and Management of Diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(21):2392-401. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.002.
 67. Verma S, Mathew V, Farkouh ME. Targeting Inflammation in the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Insights From CANTOS. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(21):2402-4. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.480.
 68. Chapman MJ, Orsoni A, Robillard P, et al. Effect of high-dose pitavastatin on glucose homeostasis in patients at elevated risk of new-onset diabetes: insights from the CAPITAIN and PREVAIL-US studies. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(5):775-84. doi:10.1185/03007995.2013.874989.
 69. Mita T, Nakayama S, Abe H, et al. Comparison of effects of pitavastatin and atorvastatin on glucose metabolism in type 2 diabetic patients with hypercholesterolemia. *J Diabetes Investig*. 2013;4(3):297-303. doi:10.1111/jdi.12032.
 70. Huang CH, Huang YY, Hsu BR. Pitavastatin improves glycated hemoglobin in patients with poorly controlled type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2016;7(5):769-76. doi:10.1111/jdi.12483.
 71. Vallejo-Vaz AJ, Seshasai SRK, Kurogi K, et al. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):409-18. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.001.
 72. Park JB, Jung JH, Yoon YE, et al. Long-term Effects of high-dose pitavastatin on Diabetogenicity in comparison with atorvastatin in patients with Metabolic syndrome (LESS-DM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017;18(1):501. doi:10.1186/s13063-017-2229-4.
 73. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371(9607):117-25. doi:10.1016/S0140-6736(08)60104-X.
 74. Rochlani Y, Kattoor AJ, Pothineni NV, et al. Balancing Primary Prevention and Statin-Induced Diabetes Mellitus Prevention. *Am J Cardiol*. 2017;120(7):1122-8. doi:10.1016/j.amjcard.2017.06.054.